

Wirkung und Wirkungsmechanismus
SH-haltiger Strahlenschutzstoffe an Hand
der neueren Literatur

Karlheinz Tempel

1960

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. Z i p f

WIRKUNG UND WIRKUNGSMECHANISMUS

SH-HALTIGER STRAHLENSCHUTZSTOFFE

AN HAND DER NEUEREN LITERATUR

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Karlheinz Tempel
aus Saarbrücken

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Z i p f

Referent: Professor Dr. K. Z i p f

Tag der Promotion: 26. Februar 1960



UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Wirkung und Wirkungsmechanismus SH-haltiger Strahlenschutzstoffe	2
1. Erste Ergebnisse zu einem chemischen Strahlenschutz	2
2. Bedeutung der Thiole für den Organismus	3
3. Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch Sulfhydrylverbindungen	5
3.1. Beeinflussung der Überlebenszeit nach Bestrahlung	5
3.2. Beeinflussung lokaler Strahlenreaktionen	6
3.3. Beeinflussung des Blutbildes nach Bestrahlung	7
3.4. Beeinflussung der Veränderungen im Nucleinsäurestoffwechsel nach Bestrahlung	10
3.5. Beeinflussung strahleninduzierter Fermentaktivitätsänderungen	11
3.6. Cystein/Cysteamin in der Strahlengenetik	13
3.7. Beeinflussung von Gonadenreaktionen nach Bestrahlung	16
3.8. Beeinflussung strahleninduzierter Tumorentstehung	16
3.9. Beeinflussung von Strahlenreaktionen in vitro	17
4. Zur chemischen Konstitution SH-haltiger Strahlenschutzstoffe	18
5. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution SH-haltiger Strahlenschutzstoffe und ihrer "nekrotropen Leberschutzwirkung"	23
6. Cysteamin/Cystamin im Stoffwechsel des Organismus	25
7. Hypothesen zum Wirkungsmechanismus SH-haltiger Strahlenschutzstoffe	27
7.1. Zelluläre Hypoxie	27
7.2. Zum "Abfangen" freier Radikale durch strahlenschutzwirksame SH-Verbindungen	30

	Seite
7.3. Bildung von "gemischten Disulfiden" als Wirkungsmechanismus strahlenschutzwirksamer SH-Verbindungen	34
7.4. Reduktion oxydierter Zellbestandteile durch strahlenschutzwirksame SH-Verbindungen	38
7.5. Ersatz von durch Bestrahlung inaktivierten SH-Verbindungen	41
7.6. "Metabolitenfunktion" als Mechanismus strahlenschutzwirksamer SH-Verbindungen	43
7.7. Cystein/Cysteamin und Nebennierenrinde	44
7.8. SH-haltige Strahlenschutzstoffe und Leberstoffwechsel	45
8. Thioharnstoff	47
9. Möglichkeiten der Beeinflussung der "direkten Trefferwirkung" ionisierender Strahlen durch SH-haltige Strahlenschutzstoffe	49
III. Zusammenfassung	52
IV. Literaturverzeichnis	55

I. EINLEITUNG

Bald nach Entdeckung der Röntgenstrahlen (W. Röntgen, 1895) und der natürlichen Radioaktivität (H. Becquerel, 1896) wurden auch deren schädliche Wirkungen am biologischen Objekt bekannt. Einsetzende Überlegungen, auf welche Weise diese Wirkungen zustande kommen, fanden ihren ersten Niederschlag in der 1922 von DESSAUER in Frankfurt begründeten Treffertheorie. Danach sollte der Zelluntergang durch einen direkten Treffer in einem begrenzten, empfindlichen Zellvolumen ausgelöst werden (direkte Strahlenwirkung). Als Schutzmaßnahme kam nur die Meidung der Strahlung oder deren Abschirmung in Frage.

So gesehen ist es verständlich, daß die ersten Versuche, Strahlenschutz mit chemischen Mitteln zu erlangen, mit Skepsis aufgenommen wurden; sollte doch physikalischen Vorgängen mit chemischen Mitteln begegnet werden. Dieses Unterfangen erschiene tatsächlich zweifelhaft, wenn der Schädigungsmechanismus auf physikalischen Treffervorgängen beruhte. Heute weiß man jedoch, daß der lebende Organismus (der allein Gegenstand der folgenden Betrachtungen sein soll) in überwiegendem Maße durch strahleninduzierte chemische Reaktionen geschädigt wird (indirekte Strahlenwirkung). Damit erscheint der Versuch, Strahlenschäden mit chemischen Mitteln zu vermeiden, sinnvoll, ganz abgesehen von seiner Bedeutung und Aktualität angesichts der ständig wachsenden Strahlengefährdung.

Wie müssen diese chemischen Strahlenschutzstoffe beschaffen sein? Was vermögen sie zu leisten, d.h. welche Strahlenfolgen können durch ihre Anwendung verhindert werden? Welche Stoffe zeigen die beste Wirkung? Unter welchen Bedingungen (Dosierung, Zeitpunkt etc.) lassen sich optimale Wirkungen erzielen? Schließlich: Auf welche Weise kommt ihre Wirkung zustande? Sind daraus womöglich Schlüsse auf das Kernproblem der Strahlenbiologie, die biologisch entscheidenden, also zum Zelluntergang führenden Mechanismen ionisierender Strahlung möglich?

Das sind nur einige Fragen, die sich in diesem Zusammenhang stellen. Ihre Bearbeitung soll am Beispiel der wichtigsten Schutzstoffgruppe, den SH-haltigen Verbindungen, auf Grund der neuesten Literatur in vorliegender Arbeit versucht werden.

II. WIRKUNG UND WIRKUNGSMECHANISMUS SH-HALTIGER STRAHLENSCHUTZSTOFFE AN HAND DER NEUEREN LITERATUR

1. Erste Ergebnisse zu einem chemischen Strahlenschutz

0,1 mg NaCN, einer Maus intraperitoneal vor einer für alle Mäuse innerhalb von 12 bis 15 Tagen tödlichen Strahlendosis injiziert, ließen 5 von 8 Mäusen den 30. Tag nach Bestrahlung überleben. 0,1 mg NaCN sind nicht in der Lage, das Tier zu töten, aber ausreichend, um toxische Erscheinungen hervorzurufen. Wurde die Substanz den Tieren nach der Bestrahlung verabreicht, so hatte sie keinerlei Einfluß auf die Strahlenreaktion und die Überlebenszeit der Tiere (16).

In Untersuchungen von PATT et al. (152) konnten durch Injektion von Cystein in einer Dosis von 875 mg/kg Körpergewicht unmittelbar vor einer letalen Ganzkörperbestrahlung rund 76 % der so vorbehandelten Ratten am Leben erhalten werden, während von den unbehandelten Kontrolltieren nur 17 % die Bestrahlung überlebten. Die Cysteingabe war nur dann wirksam, wenn sie kurz vor der Bestrahlung erfolgte. Wurde Cystein auch nur 30 Sekunden nach der Bestrahlung verabfolgt, so erwies sich die Substanz als völlig unwirksam.

Seit diesen ersten, eindeutig positiven Ergebnissen wurde eine große Anzahl von Untersuchungen über chemischen Strahlenschutz durchgeführt. In diesen Untersuchungen wurde eine bereits heute nur mehr schwer überschaubare Anzahl der verschiedensten anorganischen und organischen Verbindungen auf ihre mögliche Strahlenschutzwirksamkeit hin geprüft.

Nach PANY (150) und BACQ (16) lassen sich im wesentlichen folgende Gruppen von Strahlenschutzsubstanzen unterscheiden:

- Organische Sulfhydrylverbindungen,
- Cyanide und Azide,
- methämoglobinbildende Substanzen und CO,
- Verbindungen mit funktioneller Hydroxylgruppe vom Typ der Alkohole,
- Zucker und andere Substanzen mit OH-Gruppen,
- Karbonsäuren,
- Aminosäuren und Amine,
- Reduzierende Substanzen ohne SH-Gruppen,
- Chelatbildner,
- energiereiche Phosphate,
- Narkotika,
- Vitamine und Hormone.

Unter den vorstehend aufgeführten Schutzstoffgruppen spielt die Gruppe der "organischen Sulphydrilverbindungen" eine besondere Rolle. Allein die Vielzahl der Untersuchungen, die sich ausschließlich mit dieser Stoffgruppe befassen, rechtfertigt die Sonderstellung dieser Strahlenschutzsubstanzen.

2. Bedeutung der Thiole für den Organismus

Über Vorkommen und Bedeutung der Thiole für den Organismus, vor allem über die Rolle von Sulphydrilgruppen als Wirkungszentren von Enzymen und ihre physiologische, pathologische und therapeutische Bedeutung berichtet eingehend eine Arbeit von BARRON (21) und in zusammenfassender Form eine Arbeit von BRUNS u. NOLTMANN (29 a).

Thiole oder Sulphydrile sind äußerst reaktionsfähige, organische Verbindungen. Sie besitzen ein hohes Oxydations- und Reduktionsvermögen und reagieren mit vielen halogenhaltigen Stoffen. Dabei wird der Wasserstoff der SH-Gruppe durch den Halogenrest ersetzt. Mit einer großen Anzahl von Schwermetallen bilden sie reversible Mercaptidverbindungen. Sie verbinden sich außerdem sehr leicht mit Aldehyden, Chinonen und ähnlichen Verbindungen.

Man unterscheidet zwei große Gruppen von Thiolen: Die löslichen Thiole, deren Hauptvertreter Cystein und Glutathion sind, und die in den Proteinen fixierten SH-Gruppen.

In SH-haltigen Enzymen finden sich drei Typen von SH-Gruppen: "Freie", "träge reagierende" und "maskierte" Thiolgruppen. So enthält z. B. kristalline Urease 5 Mole Cystein pro Mol Enzym. Eine dieser fünf SH-Gruppen reagiert frei und wird daher leicht von milden Oxydationsmitteln und verdünnten alkylierenden Agentien angegriffen. Die Inaktivierung dieser SH-Gruppe hat aber noch keinen Einfluß auf die Ureaseaktivität. Die anderen vier SH-Gruppen reagieren "träge". Ihre schrittweise Ausschaltung durch p-Chloromercuribenzoat hat eine entsprechende stufenweise Verminderung der Ureaseaktivität zur Folge.

Durch Oxydation, Alkylierung oder Mercaptid-Komplexbildung inaktivierte SH-Gruppen lassen sich unter gewissen Bedingungen voll reaktivieren. Oxydierte SH-Gruppen werden durch Zugabe reduzierender Substanzen, wie Ascorbinsäure, Schwefelwasserstoff oder Cyanid reaktiviert, wobei auch Thiole infolge ihrer reduzierenden Eigenschaften wirksam sind, Mercaptidkomplexe durch Reagentien, die selbst mit dem betreffenden Hemmstoff Mercaptide bilden, wie z. B. die löslichen Thiole. Dabei wird der Grad der Reaktivierung u. a.

weitgehend von der Affinität des Enzyms und des Thiols zum Hemmstoff bestimmt. Hemmsubstanz und reaktivierendes Agens konkurrieren um die SH-Gruppen am Fermentprotein. Demnach läßt sich bei fast allen SH-Enzymen im Falle einer Hemmung durch Mercaptidbildung mit einem Überschuß an löslichem Thiol eine Reaktivierung erzielen.

Der Gehalt der einzelnen Organe an SH-Gruppen beträgt bei der Ratte in mg %:

Leber	19,3 - 32,0
Niere	11,6 - 16,8
Nebennierenrinde	25,1 - 33,0
Milz	16,5 - 18,5
Knochenmark	15,9 - 21,1
Muskel	1,0 - 2,5
Blut	3,7
Blutplasma	0
Erythrozyten	6,8 - 8,2

Auffallend ist die Schwankungsbreite des Gehaltes der einzelnen Organe an Thiolen.

Die SH-Gruppen spielen im Stoffwechsel des Organismus eine große Rolle. Kohlehydratstoffwechsel, Zellwachstum, Zellteilung, Blutgerinnung, Wundheilung, Hautpigmentation, Enzymaktivität und Zellatmung hängen in bestimmter Weise von dem Vorhandensein von SH-Gruppen ab.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen in diesem Zusammenhang die Untersuchungen über die Bedeutung der SH-Gruppen für Wachstum und Teilung der Zelle. Die Hemmung wachstumsfreudiger Gewebe im Organismus gehört bekanntlich zu den charakteristischsten Merkmalen der Wirkung ionisierender Strahlen. Das Gewebswachstum wird durch Thiolverbindungen angeregt. Zufuhr von Thiolverbindungen steigert die Zahl der Zellteilungen. Demnach ist der Bedarf der Zelle an SH-Gruppen gerade während der Mitose außerordentlich hoch. Es ist daher auch wenig verwunderlich, daß Tumorwachstum durch Injektion von Thiolkörpern beschleunigt wird. Umgekehrt konnte durch SH-arme Diät bei Ratten das Angehen von Tumortransplantaten teilweise verhindert werden.

Es steht somit außer Zweifel, daß den Sulfhydrylverbindungen im Organismus überhaupt eine große Bedeutung zukommt, die ihre Sonderstellung auch im Rahmen der untersuchten chemischen Strahlenschutzstoffe rechtfertigt.

3. Beeinflussung von Strahlenreaktionen durch Sulphydrilverbindungen

3.1. Beeinflussung der Überlebenszeit nach Bestrahlung:

Cystein erwies sich nicht nur bei Ratten (152), sondern in der gleichen Weise auch bei Mäusen als strahlenschutzwirksam. Bei peroraler Applikation war ein ausreichender Schutz nur dann zu erzielen, wenn Cystein in etwa der doppelten Menge der parenteral verabreichten Dosis 1/2 bis 1 Stunde vor der Bestrahlung gegeben wurde. Die Anwendung von Cystein kurz nach oder mehrere Stunden vor der Bestrahlung blieb ohne jeden Einfluß auf die Sterblichkeit der bestrahlten Tiere (152, 153). Auch Glutathion schützte gegen ionisierende Strahlung, nicht dagegen Cystin und Methionin (153). Glutathion war bei peroraler Applikation unwirksam (16).

Die Schutzwirkung von Cystein bei einer bestimmten Röntgendosis ist proportional der verabreichten Menge. Die an der Letalität von Ratten und Mäusen gemessene Schutzwirkung der Verbindung nimmt linear mit dem log der Dosis bis zu einer bestimmten Grenzdosis zu (180, 157). Bestrahlung vor der Cysteingabe beeinflußt die Schutzwirkung gegenüber der nachfolgenden Bestrahlung nicht (157).

Ausgehend von der Tatsache, daß Amine pharmakologisch wirksamer sind als die entsprechenden Aminosäuren, untersuchten 1951 BACQ et al. (7) das durch Entfernung der Karboxylgruppe aus dem Cystein entstehende β -Mercaptoäthylamin, das Cysteamin. Eine intraperitoneale Injektion von 3 mg Cysteamin unmittelbar vor einer Bestrahlung von Mäusen mit 700 r ließ die Sterblichkeit auf 7 % gegenüber 98 % bei den unbehandelten Kontrollen absinken. Die gleiche Wirkung hatte das Disulfid von Mercaptoäthylamin, das Cystamin. Wurden die Substanzen nach der Bestrahlung gegeben, so erwiesen sie sich als völlig wirkungslos.

In Untersuchungen von LAMBERT et al. (115) konnte auch bei der Ratte die tödliche Strahlendosis durch Vorbehandlung mit Cysteamin um etwa 40 % heraufgesetzt werden. Dabei ergab die perorale Gabe von Cysteaminidihydrochlorid - im Gegensatz zur parenteralen - keine toxischen Nebenwirkungen und bildete einen ausreichenden Strahlenschutz; die Strahlenschutzwirksamkeit erwies sich dann als maximal, wenn die perorale Gabe 30 Minuten vor der Bestrahlung mit 700 - 1000 r gegeben wurde. Die Wirkung war bereits nach 15 Minuten zu erkennen und hielt für etwa 3 bis 4 Stunden an.

Auch gegenüber den Wirkungen ultraviolett Lichtes scheint Cystein eine gewisse Schutzwirkung zu entfalten: In Untersuchungen von ERDMANN (59) so-

wie ERDMANN u. MEYER (60) verhinderte Zusatz von Cysteinhydrochlorid zu einer aus Rinderserum gewonnenen Euglobulinlösung die allgemein nach Bestrahlung mit UV-Licht zu beobachtende und auf Photooxydation beruhende Trübung. Den gleichen Schutzeffekt zeigten übrigens auch Ascorbinsäure, Natriumazid, Glutathion und Natriumthioglykolat. Bei der Verhinderung von Zellkernschädigungen durch UV-Licht in Suspensionen der Epithelzellen vom Axolotl war dagegen Cystein unwirksam, (60).

Die Schutzwirkung von Cystein, Cysteamin und Cystamin wurde oftmals bestätigt, unabhängig davon, welches biologische Material verwendet wurde.

3.2. Beeinflussung lokaler Strahlenreaktionen:

1 ccm einer 5 - 8 %igen Lösung von Cysteamin, subkonjunktival appliziert, schützte die gesamte Hornhaut gegen eine 15 Minuten bis 1 Stunde nach Cysteaminverabreichung erfolgte Bestrahlung mit 27.000 - 40.000 rep. (141),

Gegen Erythemerzeugung durch Röntgenstrahlen am Rattenschwanz erwies sich die wässrige, subkutan injizierte Cysteinlösung am wirksamsten. Aber auch mit Salbe konnte ein Strahlenschutzeffekt erzielt werden (94). Erwähnenswert ist hier der Befund, daß nicht nur Cysteinsalbe, sondern auch Cystinsalbe wirksam war (95). Cystin hatte sich im Versuch mit ganzkörperbestrahlten Tieren als unwirksam erwiesen.

Die Strahlenschutzwirksamkeit von Cystinsalbe bei lokaler Applikation wurde von GOMBERT (72) bestätigt.

NEUKOMM (147) untersuchte die Wirkung von lokal verabreichtem Cysteamin auf lokale Röntgenbestrahlung von implantierten Tumoren mit 1.500 - 3.000 r. Dabei erwies sich die Injektion von Cysteamin vor der Bestrahlung auf eine Dauer von 1 - 2 Stunden vor bis 1/4 Stunde nach erfolgter Bestrahlung als wirksam. Eine Dauerschutzwirkung durch wiederholte Verabreichung von Cysteamin war dabei allerdings nicht zu erreichen. Im Falle der maximal verabfolgten Dosis war die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren, denen Cysteamin injiziert worden war, um 40 % größer als bei denjenigen, die den Schutzstoff nicht erhalten hatten.

Die Strahlenläsionen in den Vaginalzellen der Maus nach 4000 r treten am 4. bis 5. Tag nach der Bestrahlung in Erscheinung. In Versuchen von DARCIS et al. (40) erhöhten sich diese Daten bei intraperitonealer Injektion von 15 mg Cysteamin jeweils um 1 Tag. Bei den nicht behandelten Tieren schwankte der Prozentsatz der geschädigten Vaginalzellen zwischen 50 - 70 %, während bei den

mit Cysteamin vorbehandelten Tieren die entsprechenden Werte sich auf 20 - 34 % beliefen.

BIANCHI u. GASPARINI (27) untersuchten den Einfluß der Applikationsform auf die Schutzwirkung von Cystein und Cysteamin bei lokalen Strahlenreaktionen: Während intravenös injiziertes Cysteamin die Haut nicht vor den Folgen einer lokalen Bestrahlung schützte, war beim Kaninchen sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch die Schutzwirkung nachzuweisen, wenn die Substanzen in 0,5 %iger Lösung am Ort der Bestrahlung subkutan eingespritzt worden waren. Die Autoren ziehen aus diesem Untersuchungsergebnis den Schluß, daß die Sulphydrilkörper nur dann lokale Strahlenreaktionen beeinflussen, wenn sie am Ort des gewünschten Schutzes appliziert werden. Daß dieser Schluß nicht allgemein zutrifft, geht u. a. aus Untersuchungen von STRAUB u. KRAUSE (183) hervor: 0,5 g/kg Körpergewicht Cystein, vor der Bestrahlung unter die Rückenhaut der Versuchstiere injiziert, waren in der Lage, den Strahlenschaden in bestrahlten Linsen deutlich herabzusetzen.

Wurde eine Rattentibia unter Abdeckung des übrigen Körpers mit 500 r bestrahlt, so ergab sich sowohl bei den mit Cysteamin vorbehandelten als auch bei den nicht vorbehandelten Tieren eine gleichschwere Schädigung. Die vorbehandelten Tiere ließen dagegen eine wesentlich schnellere Regeneration erkennen (90).

WILSON (188) fand, daß bei Lokalbestrahlung eines Knies von Versuchstieren mit einer Strahlendosis von 2000 r die Aufnahme von ^{32}P deutlich absank. Wurden die Tiere vor der Bestrahlung mit Cysteamin behandelt, so war dieser Abfall in der Phosphoraufnahme wesentlich geringer.

3.3. Beeinflussung des Blutbildes nach Bestrahlung:

PATT et al. (154) untersuchten als erste das Verhalten der Blutzellkurven unter dem Einfluß von Bestrahlung nach Vorbehandlung mit Cystein. Sie konnten feststellen, daß bei den 5 Minuten vor einer Ganzkörperbestrahlung mit 950 mg Cystein / kg Körpergewicht behandelten Mäusen die nach Röntgenbestrahlung regelmäßig feststellbare Abnahme der Granulozyten, Lymphozyten und Erythrozyten in geringerem Maße als bei den unbehandelten Kontrollen auftrat. Außerdem zeigte das Blutbild bei den behandelten Tieren die Tendenz zu einer wesentlich schnelleren Regeneration.

CRONKITE et al. (35) konnten demgegenüber bei vor einer Bestrahlung mit 750 - 850 r mit Glutathion behandelten Mäusen hinsichtlich des Blutbildes keine deutlichen Unterschiede zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren beobachten. Aber auch sie bestätigten die bereits von PATT et al. (154)

beschriebene wesentlich raschere Regeneration von Blutbild und hämatopoetischen Geweben nach Cysteinbehandlung.

In den Untersuchungen von ROSENTHAL et al. (166) bestand zwischen den mit Cystein vorbehandelten und den nicht vorbehandelten Tieren insofern nach Bestrahlung mit 800 r ein Unterschied, als die Granulozytenwerte bei den vorbehandelten Tieren nahezu 3mal so hoch blieben wie diejenigen der Kontrollen. Alles in allem zeigte die Myelopoese bei den mit Cystein vorbehandelten Tieren einen geringeren Schädigungsgrad und eine raschere Regeneration als bei den Kontrollen.

Einen Unterschied hinsichtlich des Verhaltens der Blutzellkurven nach Bestrahlung zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren konnte hinwiederum LORENZ (132) nicht bestätigen: In seinen Versuchen ließ sich lediglich eine raschere Regeneration erkennen.

In Untersuchungen von BACQ et al. (10) sank die Zahl der Leukozyten sowohl bei den mit Cysteamin vorbehandelten als auch bei den nicht vorbehandelten Tieren in den ersten drei Tagen nach Bestrahlung übereinstimmend bis zu einem Minimum von etwa 200 Zellen pro mm^3 ab. Bei den mit Cysteamin vorbehandelten Tieren zeigte sich aber eine deutliche Regeneration der Leukozytenzahlen bereits am 8. Tag, bei den unbehandelten Kontrollen dagegen erst einige Tage später. Zu dem gleichen Ergebnis kam übrigens BACQ (11) hinsichtlich des Verhaltens des Körpergewichtes behandelter und unbehandelter Tiere nach Bestrahlung: Bei den vor einer Ganzkörperbestrahlung mit Cysteamin behandelten Tieren fiel das Körpergewicht nach Bestrahlung in der gleichen Weise ab wie bei den unbehandelten Kontrollen. Bei ersteren kam es aber zu einer deutlichen Beschleunigung des Wiederanstiegs des Körpergewichtes. Außerdem setzte dieser Wiederanstieg bei den behandelten Tieren wesentlich früher ein als bei den Kontrollen.

Auch HARTWEG (90) wurde durch seine Untersuchungen am Knochenmark zu der Annahme veranlaßt, daß sich die Schutzwirkung der untersuchten Sulfhydrylkörper im wesentlichen auf die Regenerationsphase im bestrahlten Organismus erstreckt, eine Ansicht, die auch von MAISIN et al. (138) in aller Deutlichkeit zum Ausdruck gebracht wurde.

Lediglich SEELENTAG et al. (176) kamen zu einem anderen Ergebnis: Mäuse wurden mit 150 - 200 r bestrahlt. Die Leukozytenzahlen fielen unter dem Einfluß dieser Bestrahlung innerhalb kurzer Zeit auf $1/4$ - $1/3$ ihrer Ausgangswerte ab und zeigten erst vom 5. bis 6. Tag post irr. die Tendenz zu einer Erholung. Eine völlige Erholung war allerdings erst nach 5 bis 6 Wochen eingetreten. Durch

Injektion von Cystein 5 Minuten vor der Bestrahlung ließ sich das Ausmaß der Strahlenschädigung des Blutes auf etwa die Hälfte verringern. Es war dagegen hier kein Einfluß auf die Regenerationsgeschwindigkeit der bestrahlten Tiere festzustellen.

Aber auch SCHRYVER et al. (174) betonten neuerlich wieder die Tatsache, daß es im wesentlichen Regenerationserscheinungen sind, die durch Applikation von SH-haltigen Strahlenschutzsubstanzen vor der Bestrahlung beschleunigt werden. Mit Hilfe der "Tracermethode" konnten sie zeigen, daß im frühen Stadium nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 600 bis 1000 r ein früher Schutzeffekt von Cysteamin auf die Eisenaufnahme in Knochenmark und Blutkörperchen der Ratte nicht nachzuweisen war. Nach Vorbehandlung mit Strahlenschutzstoffen kam es lediglich zu einem rascheren Wiederanstieg der Eisenaufnahme als bei den unbehandelten Kontrollen.

Untersuchungen über Veränderungen der Eiweißfraktionen des Blutes unter dem Einfluß von Röntgenbestrahlung und ihrer Beeinflussbarkeit durch Cystein stammen von HÖHNE et al. (96). In ihren Untersuchungen hatte die Verabreichung von Cystein vor einer Ganzkörperbestrahlung die Reduktion des strahlungsbedingten Absinkens der Albumin- und γ -Globulinwerte sowie des Anstiegs der beiden anderen Globulinanteile zur Folge.

Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß die meisten Untersuchungen darin übereinstimmen, daß das Verhalten des Blutbildes bestrahlter und mit Cystein/Cysteamin vorbehandelter Tiere eindeutig die Tendenz zu einer rascheren Regeneration und somit zu einer beschleunigten Erholung des Organismus vom Strahlenschaden erkennen läßt.

Weniger eindeutig und zum Teil widersprechend sind die Angaben zu einer unmittelbaren Beeinflussung des Strahlenschadens im Blutbild durch Cysteinbehandlung. Die Arbeiten wurden unter gleichen Bedingungen und annähernd unter gleichen zeitlichen Gegebenheiten durchgeführt. Während einige Autoren eine unmittelbare Beeinflussung der strahleninduzierten Blutveränderungen durch Vorbehandlung mit Cystein/Cysteamin für wenig wahrscheinlich halten, können andere wiederum eine solche Beeinflussung feststellen. Eine endgültige Entscheidung dürfte hier schwerfallen.

Worin letztlich die experimentellen Unterschiede bestehen, ist schwer zu sagen. Sicherlich spielen Verschiedenheiten in der biologischen Ausgangslage der Versuchstiere und andere, nicht immer eindeutig aus der jeweiligen Schilderung der Versuchsanordnung zu ersiehende Unterschiede eine Rolle.

3.4. Beeinflussung der Veränderungen im Nucleinsäurestoffwechsel nach Bestrahlung

Die Hemmung der Synthese der "Desoxyribonucleinsäure", eines Wesensbestandteils von Zellkern und Chromosomen, gehört zu den wesentlichsten Folgen der Einwirkung ionisierender Strahlung auf den Organismus und wird von vielen Untersuchern übereinstimmend berichtet. Es war daher besonders naheliegend, das Verhalten des Nucleinsäurestoffwechsels unter dem Einfluß von Bestrahlung bei mit Cystein/Cysteamin vorbehandelten Tieren zu untersuchen.

MANDEL (139) sowie GROS, MANDEL u. RODESCH (79) konnten einen deutlichen Unterschied im Verhalten des Stoffwechsels der Desoxyribonucleinsäure unmittelbar nach der Bestrahlung zwischen mit Cystein vorbehandelten Tieren und den unbehandelten Kontrollen nicht beobachten. Dagegen zeigte sich bei den vorbehandelten Tieren ein starker Wiederanstieg im Gehalt der Zellen an Desoxyribonucleinsäure bereits zwischen dem 2. und 4. Tag nach der Bestrahlung. Zu dieser Zeit machte sich ein Wiederanstieg bei den Kontrollen noch nicht bemerkbar.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen HAGEN et al. (85), was den Stoffwechsel der Desoxyribonucleinsäure in den allgemein als strahlenempfindlich bezeichneten Organen (Knochenmark, Milz und Thymus) anbelangt. Einzig und allein die Strahlenschädigung der Leber, gemessen an der Hemmung der Synthese der Desoxyribonucleinsäure, ließ einen starken, unmittelbar nach der Bestrahlung einsetzenden Cysteaminschutz erkennen. Interessant war dabei die Tatsache, daß bei der regenerierenden Leber mit strahleninduzierter Hemmung der Synthese der Desoxyribonucleinsäure dieser Schutzeffekt ausblieb.

In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 1958 (129) konnte gezeigt werden, daß eine Schutzwirkung durch organische SH-Verbindungen gegenüber der Strahleneinwirkung auf die Desoxyribonucleinsäuresynthese nur dann möglich war, wenn sich die zu schützende Zelle in einem sehr frühen Interphasestadium befand. Eine Schutzwirkung war dagegen zu vermissen, wenn die Strahlung auf Zellen traf, die sich im Stadium der Neubildung von Desoxyribonucleinsäure befanden.

HENKE et al. (91) untersuchten das Verhalten der strahleninduzierten Hemmung der Synthese der Desoxyribonucleinsäure im Dünndarm unter Cysteaminschutz. In ihren Versuchen ließ sich "bereits" nach 24 Stunden, aber immerhin doch erst nach 24 Stunden post irr. ein solcher Schutzeffekt erkennen.

Abgesehen also von der Leber, die in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle zu spielen scheint, beeinflussen SH-haltige Strahlenschutzkörper, vor der Bestrahlung gegeben, den unmittelbaren Strahleneffekt auf die Synthese

der Desoxyribonucleinsäure nicht. Offenbar kommt es nach Vorbehandlung mit strahlenschutzwirksamen Sulfhydrylverbindungen lediglich zu einer schnelleren und vollständigeren Erholung, die nach HAGEN u. ERNST (86) von den nicht oder nur unwesentlich strahlengeschädigten Zellen ausgeht.

Die Mitose ist u. a. in sehr hohem Maße von der Fähigkeit einer Zelle abhängig, Desoxyribonucleinsäure zu synthetisieren. Je rascher die Zellteilung, desto intensiver die Synthese des so wichtigen Zellkernbestandteils. Eine unmittelbare Beeinflussung der strahlenbedingten Hemmung der Desoxyribonucleinsäuresynthese durch Vorbehandlung mit Cystein/Cysteamin erwies sich (abgesehen von der Leber) als unwahrscheinlich. Infolgedessen dürfte auch eine unmittelbare Beeinflussung der Mitosehemmung nach Bestrahlung mit weitgehender Sicherheit auszuschließen sein. Tatsächlich ließ sich in den Untersuchungen von SCHREIBER (171) "in der ersten Phase der Einwirkung ionisierender Strahlen auf die Mitose" weder hinsichtlich der Raschheit noch der Tiefe des Mitoseabfalls ein Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren beobachten. Dagegen verlief der Wiederanstieg der Mitoserate nach Vorbehandlung mit Cystein/Cysteamin wesentlich schneller und intensiver.

Ein ähnliches Verhalten der Mitose nach Vorbehandlung mit sulfhydrylhaltigen Strahlenschutzstoffen konnte OEHLERT (149) bei seinen Bestrahlungsversuchen an Wurzelspitzenzellen von "Hordeum vulgare" und Corneazellen von Urodelenlarven beobachten. Auch hier verlief die Regenerationsphase besonders intensiv. Im Unterschied zu den Versuchen von SCHREIBER war hier aber auch ein unmittelbarer Strahlenschutz festzustellen: Die Zahl der Mitosen fiel nach Vorbehandlung mit Strahlenschutzstoffen im Vergleich zu den unvorbehandelten Kontrollen von Anfang an nicht so stark ab.

3.5. Beeinflussung strahleninduzierter Fermentaktivitätsänderungen:

Das Wesen der "indirekten Strahlenwirkung" besteht darin, daß die durch die Bestrahlung ausgelöste Ionisation primär nicht in dem von der Strahlungsenergie getroffenen, strahlenempfindlichen Bereich angreift, sondern daß die eingestrahlte Energie zunächst von dem Lösungsmittel, dem Wasser, aufgenommen wird und in diesem zu chemischen Veränderungen führt, die ihrerseits erst sekundär die Zelle beeinflussen. Diese chemischen Veränderungen des Wassers unter dem Einfluß ionisierender Strahlung sind charakterisiert durch die Bildung hochreaktiver, oxydierender Radikale. Daß von hier aus vor allem an die Möglichkeit der Strahlenschädigung der oxydationsempfindlichen SH-haltigen Fermentsysteme des Organismus gedacht wurde, ist einleuchtend.

Einigermaßen verwunderlich ist es dagegen, daß bei der Bedeutung, die gerade der "Sulphydrilhypothese" zur Erklärung der Wirkungsweise ionisierender Strahlung beigemessen wurde, nur eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Untersuchungen über Strahlenschutzstoffe und Fermente vorliegt.

PETERSEN et al. (160) verglichen die strahlenbedingte Aktivierung der Adenosintriphosphatase und der 5-Nucleotidase in der Rattenmilz bei mit Cystein vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren. Erst am 3. Tag nach der Bestrahlung war ein solcher Unterschied festzustellen: Bei den vorbehandelten Tieren kam es zu einer rascheren Rückkehr der Fermentaktivitäten zur Norm als bei den Kontrollen.

In Untersuchungen von GOUTIER et al. (74, 75) konnte eine Abschwächung der unmittelbar strahlenbedingten Veränderungen in der Aktivität der Desoxyribonuclease nach Vorbehandlung mit Cystein nicht nachgewiesen werden: Bereits 20 Minuten (!) nach Ganzkörperbestrahlung von Ratten mit 850 r ließ sich eine Steigerung der Desoxyribonucleaseaktivität feststellen, die nach 4 Tagen ihr Maximum mit der doppelten Aktivität des Ausgangswertes erreichte. Parallel dazu sank der Gehalt der Zelle an Desoxyribonucleinsäure ab und erreichte am 4. Tag nach der Bestrahlung seinen Tiefstwert. Wurden die Tiere vor der Bestrahlung mit Cysteamin behandelt, so verhielt sich die Aktivität der Desoxyribonuclease bis zum 2. Tag wie bei den unbehandelten Kontrollen. Bereits am 4. Tag aber erreichte die Fermentaktivität wieder einen Wert, den sie unmittelbar vor der Bestrahlung hatte. Das Verhalten des Gehaltes der Zelle an Desoxyribonucleinsäure war entsprechend: Bis etwa zum 3. Tag sank der Gehalt sowohl bei den vorbehandelten Tieren als auch bei den Kontrollen ab, hielt sich dann auf einem bestimmten Wert und stieg (allerdings nur bei den mit Cysteamin vorbehandelten Tieren) um den 4. Tag wieder stark an. Es war bereits oben auf den Befund von GROS et al. (79) hingewiesen worden, nach dem sich bei den mit Cysteamin vorbehandelten Tieren zwischen dem 2. und 4. Tag post irr. ein signifikanter Wiederanstieg des Gehaltes der Zelle an Desoxyribonucleinsäure ergab, zu einer Zeit also, in der die Aktivität der Desoxyribonuclease unter Schutzstoffbehandlung wieder deutlich abfiel. Diesem Befund kommt m. E. (über die Schutzstoffuntersuchungen hinaus) ein allgemein strahlenbiologisches Interesse zu.

Über das Verhalten der strahlenbedingten Kathepsinaktivierung berichten HAGEN et al. (85): Die Aktivität des Ferments stieg sowohl bei den vorbehandelten als auch bei den nicht vorbehandelten Tieren in Milz und Thymus in der gleichen Weise an, kehrte aber bei den mit Cysteamin behandelten Tieren wesentlich rascher zur Norm zurück.

Nach HAGEN et al. (85) sowie SCHRYVER (172, 173) und FISCHER et al. (61) fallen Atmung und Succinodehydrogenaseaktivität 6 Stunden nach der Bestrahlung in der Milz ab. Die Vorbehandlung mit Cystein/Cysteamin hatte auf diese Veränderungen zunächst keinen Einfluß. Ein solcher war erst nach 5 Tagen festzustellen: Es kam zu einer rascheren Rückkehr der Werte zur Norm.

Alles in allem scheint es, soweit die verhältnismäßig wenigen Untersuchungen ein Urteil zulassen, bei vorbehandelten Tieren nach Bestrahlung zu einem rascheren Ausgleich möglicherweise vorhandener, strahleninduzierter Fermentaktivitätsänderungen zu kommen. Ein primärer Schutz der untersuchten Fermente kann auf Grund der vorliegenden Ergebnisse wohl kaum angenommen werden. Die verhältnismäßig rasche Rückkehr der einzelnen Fermentaktivitäten zur Norm geht dabei Hand in Hand mit der bereits oben beschriebenen rascheren Regeneration nach Vorbehandlung mit Cystein/Cysteamin. In dieser Feststellung kann übrigens ein Hinweis darauf gesehen werden, daß die nach Einwirkung ionisierender Strahlen beobachteten Fermentaktivitätsänderungen sekundärer Art sind, d. h. als Folgeerscheinungen andersartiger Strahlenschäden auftreten.

3.6. Cystein/Cysteamin in der Strahlengenetik:

MIKAELSEN (143) bestrahlte 1952 Wurzelschnitte von *Tradescantia paludosa*, nachdem sie 48 Stunden in Glutathion haltigen Nährlösungen aufbewahrt worden waren. Gegenüber den nicht in Schutzstoff-haltigen Nährlösungen aufbewahrten Kontrollen waren wesentlich weniger Chromosomenbrüche zu erkennen. Die Stärke dieser Schutzwirkung erwies sich dem Gehalt der Lösung an Glutathion proportional.

KAPLAN u. LYON (103) dagegen sahen in Experimenten mit *Drosophila* und Mäusen nach Vorbehandlung mit Cysteamin keine Beeinflussung der mutagenen Bestrahlungseffekte.

In Untersuchungen von FORSSBERG (63, 64) an *Allium Cepa* erhöhte der Zusatz von Cystein zu den Nährlösungen vor der Bestrahlung die Strahlenresistenz der Zellen gegenüber Chromosomenbrüchen um das 2- bis 3-fache, ein Effekt, der aber nur bei den relativ kleinen Strahlendosen von 100 - 200 r deutlich war. Bei 700 - 800 r war der Schutzeffekt zu vermissen.

NAKAO et al. (146) bestrahlten männliche Seidenspinner 30 bis 60 Minuten nach Applikation von Cysteamin mit 4215 und 8430 r. Nach 4215 r war ein Anstieg der Mutationsrate auf etwa das 100-fache, nach der doppelten Strahlendosis auf das 300-fache der normalerweise vorkommenden Mutationsrate

festzustellen. Weder hinsichtlich der Beeinträchtigung der Mutationsrate noch der Entwicklungsfähigkeit war nach Applikation von Cystein oder Cysteamin gegenüber den unbehandelten Kontrollen ein Unterschied zu erkennen. Auch das Eintauchen von Eiern bestrahlter Versuchstiere in Lösungen von Cysteamin änderte daran nichts.

RILEY (164) legte die 1 - 3 cm langen Zwiebelwurzeln und die Sämlinge der Küchenzwiebel 30 Minuten vor der Bestrahlung in eine Schutzstofflösung und beließ sie in dieser bis zu 10 Minuten nach erfolgter Bestrahlung. Cystein und Cystin führten zu einer Reduktion der Chromosomenschäden, konnten aber den strahlenbedingten "Stück austausch" nicht verhindern. Die Zahl der "Anaphasebrücken" wurde durch Cystein und Cystin günstig beeinflusst.

DEVICK u. LOTHE (43) wiesen eine Herabsetzung der strahlenbedingten Schädigungsrate von Chromosomen im Knochenmark nach Cysteamin- und Cystamin-gabe nach.

Tatsächlich scheint bei Pflanzenzellen und bei verschiedenen in vitro-Systemen eine günstige Beeinflussung des Strahlenschadens der Chromosomen durch chemische Substanzen möglich zu sein. Es ist aber nach den Untersuchungen an Drosophila, Seidenspinnern und Mäusen unwahrscheinlich, daß es bei höheren tierischen Organismen zu einem meßbaren Schutz des Erbgutes durch Vorbehandlung mit den genannten Stoffen kommt. Auch weisen die Untersuchungen von FORSSBERG darauf hin, daß ein solcher Schutz, wenn überhaupt, so doch nur innerhalb sehr begrenzter Strahlendosisbereiche anzunehmen ist. HOLLAENDER u. KIMBALL (99) kamen hier auf Grund ihrer Untersuchungen zu ähnlichen Ansichten.

Zur Klärung der unterschiedlichen Ergebnisse können verschiedene Gründe herangezogen werden: Einmal könnte daran gedacht werden, daß es sich bei der Schädigung von Chromosomen durch ionisierende Strahlen im wesentlichen um eine direkte Trefferwirkung handelt, die u. U. (ihrem Wesen nach physikalischer Natur) durch chemische Substanzen nicht zu beeinflussen ist. Hierdurch würde allerdings die bei pflanzlichen Objekten nachgewiesene Schutzwirkung von Cystein/Cysteamin keine befriedigende Erklärung finden.

Andererseits könnte die unterschiedliche Reaktionsweise der einzelnen Versuchsobjekte auf Konzentrationsunterschiede zurückgeführt werden: In Modellsystemen, etwa in einzelnen Pflanzen- oder Tierzellen sind rasch verhältnismäßig hohe Konzentrationen an Schutzsubstanzen in der Zelle erreichbar, was bei höheren Organismen durchaus nicht der Fall zu sein braucht. Auch die unterschiedliche Reaktionsweise von Knochenmarks- und Keimzellchromosomen auf die

Schutzstoffbehandlung könnte sich daraus erklären, daß es gerade im Knochenmark sehr rasch zu recht beträchtlichen Konzentrationen an Cysteamin kommt (150).

Ein weiterer Grund für das unterschiedliche Verhalten verschiedener strahlen-genetischer Systeme (und nicht nur strahlen-genetischer Systeme) könnte in dem unterschiedlichen Stoffwechselverhalten dieser Systeme begründet sein; vielleicht spielt gerade das unterschiedliche Stoffwechselverhalten von Tier und Pflanze sowie der einzelnen Arten, Organe und Gewebe untereinander eine große Rolle. - Diese Gedankengänge würden allerdings voraussetzen, daß wir es auch in der Strahlen-genetik nicht, wie bisher noch weitgehend angenommen wird, vorwiegend mit direkten Treffern, sondern zumindest auch in erheblichem Maße mit indirekten Treffervorgängen zu tun haben.

Noch ein anderer Mechanismus wäre denkbar: ENGELHARD et al. (58) konnten zeigen, daß es in Lösungen von Albumin und Globulin aus Rinderserum unter dem Einfluß ionisierender Strahlung rasch zu Denaturierungserscheinungen kommt. Die Untersuchungsergebnisse lassen die Hydrolyse von S-S-Brücken als erste Folgereaktion nach der Energieaufnahme wahrscheinlich werden. Es kommt zu einer Spaltung der Proteinmoleküle. Wird diese primäre Spaltung irreversibel, dann ist auch die Denaturierung irreversibel. Ob die strahlenbedingte Trennung der Spaltprodukte des Proteinmoleküls irreversibel ist, hängt von dem umgebenden biochemischen Milieu ab; Anwesenheit von Sauerstoff verhindert die Rückbildung der S-S-Brücken, Fremdionen verstärken die

Hydrathülle der Teilstücke und bringen dadurch die Molekül-Spaltprodukte zum "Klaffen", was ebenfalls eine Rückbildung der S-S-Brücken verhindert. Es wäre nunmehr denkbar, daß es in Chromosomen (entweder auf direktem oder indirektem Wege) zu einer Spaltung kommt. Anwesenheit von gelöstem Sauerstoff verhindert eine Rekombination der Chromosomen-Teilstücke und läßt dadurch den an den Chromosomen gesetzten Schaden irreversibel werden. Wie eine Reihe von Untersuchungen zeigt, auf die weiter unten eingegangen werden soll, ist u. U. bei Anwesenheit strahlenschutzwirksamer Sulfhydrilkörper mit einer gewissen Anoxie zu rechnen. Es wäre also denkbar, daß die vorliegend behandelten Strahlenschutzstoffe indirekt, über die Senkung der Sauerstoffspannung, zu einer weitgehenden Rekombination der durch die Bestrahlung zunächst gespaltenen Chromosomen führt. Die Annahme dieses Mechanismus würde es auch erklären, warum in bestimmten in vitro-Systemen eine Beeinflussung von Chromosomenschäden durch Schutzstoffe zu erreichen war, während ein solcher Schutzeffekt in höheren Organismen ausblieb. In vitro sind rasch hohe Konzentrationen an Schutzstoffen zu erzielen.

Es muß also mit einer erheblichen Anoxie gerechnet werden. In höheren Organismen sind dagegen solche, eine erhebliche Gewebsanoxie bedingenden Schutzstoffkonzentrationen nicht zu erreichen; ein Schutzeffekt gegenüber Chromosomenbrüchen ist demzufolge hier nicht zu erwarten.

Jedenfalls dürften zur Klärung einer möglichen Beeinflussung strahlengenetischer Reaktionen weitere, eingehende Untersuchungen erforderlich sein.

3.7. Beeinflussung von Gonadenreaktionen nach Bestrahlung:

RUGH u. WANG (167) untersuchten das Zeugungsverhalten von mit 600, 700 und 800 r ganzbestrahlten Mäusen nach intraperitonealer Vorbehandlung mit 3 mg Cysteamin pro Tier 5 Minuten vor der Bestrahlung und konnten nachweisen, daß die Zeugungsfähigkeit der Tiere im Gegensatz zu den Kontrollen noch nach einer Bestrahlung mit 700 r erhalten war.

Salze des Cysteamins, Mäusen vor der Bestrahlung peroral appliziert, bewirkten eine eindeutige und sehr schnell einsetzende Regeneration des Hodens (41).

In weiteren Untersuchungen konnten RUGH u. WOLFF (169) zeigen, daß bei mit 500 r ganzbestrahlten Mäusen die Anzahl der gesamten Nachkommenschaft bei den mit Schutzstoffen behandelten Mäusen höher war als bei den Kontrollen. Ein Einfluß auf die Wurfgröße wurde dagegen nicht beobachtet. Die durchschnittliche Zeit der Fruchtbarkeit war bei den vorbehandelten Tieren wesentlich größer als bei den nicht vorbehandelten.

In Untersuchungen von TURANO u. BIAGINI (186) ließ sich nach Vorbehandlung mit Cysteamin eine Reduktion der strahleninduzierten Schädigung der Spermien sowie eine raschere Regeneration nachweisen.

3.8. Beeinflussung strahleninduzierter Tumorentstehung:

Es wird angenommen, daß die mutagenen und karzinogenen Wirkungen der Röntgenstrahlen eng miteinander zusammenhängen und parallel laufen. Gewähren die Strahlenschutzsubstanzen der Cystein-Cysteamin-Reihe, wie oben angedeutet, gegenüber Mutationen im Säugetierorganismus nur einen geringen oder überhaupt keinen Schutz, so kann angenommen werden, daß sich die Tumorentstehung demzufolge ebenfalls durch Vorbehandlung mit diesen Verbindungen kaum oder überhaupt nicht beeinflussen läßt.

Tatsächlich konnten MAISIN et al. (137) längere Zeit nach Bestrahlung von Ratten, die unter Cysteaminschutz überlebt hatten, die Entstehung von Tumoren beobachten. Es bestand keinerlei Unterschied gegenüber den nicht behandelten Kontrollen.

Auch in Untersuchungen von MEWISSEN u. BRUCER (142) war die Vorbehandlung mit Cysteamin auf die strahleninduzierte Tumorentstehung ohne jeden Einfluß. Bei den vorbehandelten Tieren konnte sogar (im Vergleich zu den Kontrollen) ein Anstieg der Tumorrare beobachtet werden.

Untersuchungen von HOLLICROFT et al. (100) lieferten ähnliche Ergebnisse.

Eine Beeinflussung der strahleninduzierten Tumorentstehung ist demzufolge nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen unwahrscheinlich.

3.9. Beeinflussung von Strahlenreaktionen in vitro:

Die Anzahl der Untersuchungen zur Beeinflussung von Strahlenreaktionen in vitro durch Sulphydrilverbindungen ist groß. Hier sollen nur einige dieser Untersuchungen als Beispiele für eine Strahlenschutzwirkung in vitro Erwähnung finden.

Polymethacrylsäure, ein synthetisches Hochpolymer, wird in verdünnter wässriger Lösung durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlen zersetzt. Diese Erscheinung wird durch die meisten Strahlenschutzsubstanzen, vor allem auch durch die organischen Sulphydrilverbindungen weitgehend verhindert, wenn diese Substanzen den Lösungen vor der Bestrahlung zugesetzt werden (1, 2, 3, 4).

Wurden Knochenmarkszellen in vitro mit Röntgendosen von 800 r bestrahlt, so verloren sie ihre Fähigkeit, nach Injektion bei bestrahlten Mäusen die Regeneration zu beschleunigen. Wurde der Zellsuspension vor der Bestrahlung β -Aminoäthylisothiuroniumchlorid, eine weitere, im Strahlenschutz wirksame SH-Verbindung, zugesetzt, so blieb die regenerationsfördernde Eigenschaft der Knochenmarkszellen erhalten. Diese Strahlenschutzwirkung war noch bei Dosen von 1500 r, nicht mehr dagegen bei solchen von 1700 r nachweisbar.

BÄUMER et al. (23) bestrahlten Ascites-Tumor-Zellen der Maus in vitro mit Dosen von 10.000 - 15.000 r. Wurde den Zellen vor der Bestrahlung Cystein zugesetzt, so zeigten die so vorbehandelten Zellen wesentlich geringere Schäden als die Kontrollen.

In Strahlenschutzversuchen mit Tumorimplantaten in vitro (33) erwies sich dagegen Cysteamin (im Gegensatz zu anderen untersuchten, SH-haltigen Strahlenschutzstoffen) gegenüber Dosen von 4.200 - 7.500 r als unwirksam. - Bei Bestrahlung von Tumorfragmenten mit geringeren Dosen zeigte Cysteamin eine deutliche Schutzwirkung (89): Die Tumorfragmente eines bei männlichen Mäusen wachsenden Karzinoms waren nach Bestrahlung mit 4.000 r nicht mehr lebensfähig. 35 % der Implantate zeigten sich demgegenüber lebens- und vermeh-

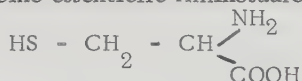
rungsfähig, wenn sie 15 bis 20 Minuten vor der Bestrahlung in Cysteinlösung gehalten worden waren. Auch die Verzögerung des Wachstumsbeginns bestrahlter Tumorzellen wurde durch Cysteinbehandlung verkürzt.

ENGELHARD et al. (58) bestrahlten Albumin- und Globulinlösungen und konnten zeigen, daß die strahlenbedingte Denaturierung durch Zugabe von Cystein und anderen Sulfhydrylverbindungen vor der Bestrahlung weitgehend verhindert wird.

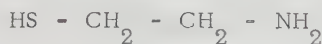
Diese Beispiele für Strahlenschutzwirksamkeit von Sulfhydrylverbindungen in vitro mögen genügen. Es kann heute kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß der weitaus größte Teil aller in vivo untersuchten Sulfhydrylverbindungen auch in vitro einen deutlichen Strahlenschutz ausübt.

4. Zur chemischen Konstitution strahlenschutzwirksamer Sulfhydrylverbindungen

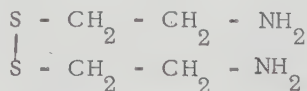
Cystein ist eine essentielle Aminosäure mit der Formel



Durch Dekarboxylierung entsteht Cystamin,



dessen Disulfid Cystamin ist.



Bereits BACQ u. HERVE (9) wiesen 1952 auf die Tatsache hin, daß für die Schutzwirkung einer Substanz gegen ionisierende Strahlen der SH-Gruppe ebenso wie der Aminogruppe eine besondere Bedeutung zukomme.

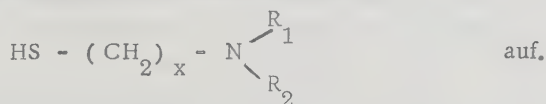
Die Befunde, daß auch Methylamin (8), Tryptamin, Oxytryptamin, Noradrenalin und Histamin (13) ebenso wie Glucosamin (48) in entsprechenden Untersuchungen Schutzwirkungen zeigten, ließen zunächst daran denken, daß nicht nur organische Sulfhydrylverbindungen, sondern auch Amine schlechthin, soweit sie vom Organismus vertragen werden, u.U. als Strahlenschutzstoffe in Erscheinung treten. Diese Annahme bewahrheitete sich nicht: Von 45 von BACQ et al. (13) untersuchten Aminen zeigten nur 17 einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Schutzeffekt. In Untersuchungen von LANGENDORFF u. KOCH (121) übte aus der Reihe der untersuchten Amine einzig und allein Tryptamin einen deutli-

chen Strahlenschutz aus. Daß der Aminogruppe aber überhaupt in Verbindung mit der chemischen Gesamtkonfiguration des Strahlenschutzkörpers eine besondere Bedeutung zukommt, geht daraus hervor, daß Cysteamin im Strahlenschutzversuch 5mal wirksamer ist als Cystein (184). Aus der Arbeit von BARGER u. DALE (20) über die Beziehung zwischen Struktur der Amine und ihrer Wirkung auf Blutdruck und glatte Muskulatur wissen wir, daß den Aminen überhaupt eine größere pharmakologische Bedeutung zukommt als den entsprechenden Aminosäuren.

Bald nach den Veröffentlichungen von BACQ et al. sowie PATT et al. setzten systematische Untersuchungen von LANGENDORFF et al. (116 - 129) ein:

In einer Arbeit aus dem Jahre 1954 (116) bestätigten sie zunächst die Befunde von PATT, BACQ et al. zur Strahlenschutzwirksamkeit von Cystein, Cysteamin und Cystamin sowie Thioharnstoff. Anhand der Untersuchungen über eine ganze Reihe von organischen Sulfhydrylverbindungen (116, 117, 122, 123, 124), und Aminen (121) konnten sie zeigen, daß sich die im Strahlenschutzversuch wirksamen Sulfhydrylverbindungen durch eine hohe chemische Spezifität auszeichnen: Nicht jede Substanz mit einer freien SH-Gruppe ist wirksam, wie man ursprünglich annahm. Das gleiche gilt auch im Falle von Verbindungen mit einer Aminogruppe. Demgegenüber scheint aber das Vorhandensein einer freien Sulfhydrylgruppe für das Wirksamwerden eines Strahlenschutzes erforderlich zu sein. - Bei Cystamin, das keine freie SH-Gruppe besitzt, konnte nachgewiesen werden, daß es im Organismus sehr rasch zu 2 Molekülen Cysteamin reduziert wird (16). Wo eine Aminogruppe hinzukommt, wie im Falle von Cysteamin oder Cystamin und einer Reihe weiterer Verbindungen ähnlichen Typs, auf die hier im einzelnen nicht näher eingegangen werden soll, sind die Stellung von SH- und NH_2 -Gruppe zueinander, ebenso wie die chemische Gesamtkonfiguration des Schutzstoffmoleküls von entscheidender Bedeutung. Kettenlänge, Substituenten und optische Isomerien spielen hier eine große Rolle.

Auf Grund weiterer Untersuchungen zur Konfiguration der Strahlenschutzkörper stellten LANGENDORFF et al. (123) als Grundkonfiguration für das Wirksamwerden eines Strahlenschutzeffektes die Formel



Soll es zu einer Strahlenschutzwirkung kommen, dann dürfe in dieser Formel x nicht größer sein als 3, und R_1 sowie R_2 müßten Alkylsubstituenten sein.

α -Thiolaminosäuren sind ebenfalls wirksam, während die β -Isomeren (und dies ist ein außerordentlich wichtiger Befund) sensibilisierend wirken. α -Homocystein erwies sich als strahlenschützend, β -Homocystein dagegen als gegen Bestrahlung sensibilisierend.

Die Allgemeingültigkeit der obigen Formel für die Grundkonfiguration strahlenschutzwirksamer Sulfhydrylverbindungen wurde von R. KOCH, einem Schüler von LANGENDORFF, auf der 25. Tagung der Dtsch. Pharmakol. Ges. (Basel, 1959) durch die Bekanntgabe, daß auch gewisse Pyridoxinderivate Strahlenschutzwirkung besäßen, wieder eingeschränkt. - Bereits in Untersuchungen von LANGENDORFF et al. (87) hatte sich die Substanz 3-Mercapto-4-oxymethyl-5-oxy-6-methylpyridin als "Ausnahme" erwiesen. Der Stoff entfaltete, obwohl eindeutig außerhalb der von den Verfassern angegebenen Grundkonfiguration stehend, eine deutliche Strahlenschutzwirkung.

Nach unseren heutigen Kenntnissen über die Konstitution strahlenschutzwirksamer SH-Verbindungen läßt sich zur Bedeutung der Sulfhydryl- und der Aminogruppe in der Strahlenschutzsubstanz folgendes sagen:

Die SH-Gruppe ist für die Strahlenschutzwirkung einer zur Cystein-Cysteamin-Reihe gehörigen Verbindung unbedingt erforderlich. Wird die SH-Gruppe durch einen Substituenten besetzt, wie im Methionin durch die Methylgruppe, so fällt die Wirkung der Verbindung beträchtlich ab (153). Zwar ist die Methylgruppe im Methionin leicht abspaltbar. Diese Abspaltung ist aber zum Teil mit einer gleichzeitigen Oxydation des Schwefels zum "Sulfoxyd" bzw. Sulfon verbunden, womit der Schwefel offenbar seine Aktivität verliert (150). Wird die SH-Gruppe mit schwer abspaltbaren Substituenten besetzt, wie im S-Benzoylcysteamin oder im S- β -Aminoisobutyrylcysteamin, so entfällt jegliche Strahlenschutzwirkung (117).

Wird die Aminogruppe blockiert, so hängt die Strahlenschutzwirkung sehr von den am Stickstoff befindlichen Substituenten ab: Methylgruppen am Stickstoff vermindern die Wirkung kaum. Offenbar kommt es zu einer raschen Abspaltung der Methylgruppe im Organismus. Anders verhält sich dagegen die Azetylgruppe: In den Untersuchungen von LANGENDORFF et al. erwies sich N-Azetylcysteamin zunächst als strahlenschutzunwirksam, wenn es unmittelbar vor der Bestrahlung appliziert wurde (117). Es war dagegen wirksam, wenn die Injektion 4 Stunden vor der Bestrahlung erfolgte. Offenbar also erfolgt die Abspaltung der Azetylgruppe im Organismus und somit die Freigabe der Aminogruppe sehr langsam, so daß die Verbindung in ihrer strahlenschutzwirksamen Form erst 4 Stunden nach Applikation zur Verfügung steht. Mit der Kettenlänge der am Stickstoff substituierten

Alkyle steigt die Toxizität der betreffenden Verbindung ziemlich rasch an (123). Im Alethein, in dem die Aminogruppe mit β -Alanin peptidisch verknüpft ist, fällt die Wirkung stark ab (117) und verschwindet bei dem ziemlich langen Substituenten im Pantethein ganz (117, 150). Säureamidbindung vermindert die Schutz Eigenschaft stark (123), aromatische Substituenten löschen sie sofort aus (150, 106).

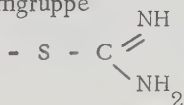
Werden sowohl die Sulphydrilgruppe als auch die Aminogruppe besetzt, so verschwindet jede Wirkung. Im Falle des N, S-Diazetylcysteamins kehrte sie sich in eine strahlensensibilisierende Wirkung um (117).

Untersuchungen über nicht zur Cystein-Cysteamin-Gruppe gehörige Stoffe mit Sulhydrylgruppen (124) bestätigten die Tatsache der hohen Spezifität der SH-haltigen Strahlenschutzkörper: Von "1,2-Thiolhistidin, 1,3-Dithiopropanol, Thioazetamid, 4,6-Dimethyl-2-mercaptopyrimidin, o-Aminothiophenol und Dithiopentaerythrit hatte nur Thioazetamid einen Einfluß auf die Strahlensterblichkeit: Es wirkte sensibilisierend. Thioazetamid wirkt stark hepatotoxisch. LANGENDORFF et al. glauben nicht, daß hier irgendwelche Gemeinsamkeiten mit den Sensibilisierungseffekten von Derivaten der Cystein-Cysteamin-Reihe bestehen.

HAGEN (82) untersuchte die Alkylierungsderivate von 30 verschiedenen SH-Schutzkörpern mit Monojodazetat und zugleich die Reaktionsgeschwindigkeiten der Derivate miteinander. Es stellt sich dabei heraus, daß gut radioprotektive Stoffe reaktionsrasche Sulhydrylgruppen besitzen. Bei diesen Untersuchungen erhöhte eine benachbarte Aminogruppe ebenfalls den Strahlenschutzeffekt, während benachbarte Oxy- oder Carbonylgruppen ihn deutlich herabsetzten. Die Schutzwirkung nahm proportional mit der Entfernung zwischen SH- und NH_2 -Gruppe ab.

Die Ergebnisse von LANGENDORFF et al. konnten von SEMENOV u. PROKUDINA (177) im wesentlichen bestätigt werden.

Die Untersuchungen von DOHERTY u. BURNETT (45) beschäftigten sich mit mehreren Substitutionsderivaten von Cysteamin. Es ergab sich, daß der Ersatz der Sulhydrylgruppe durch die Isothiuroniumgruppe

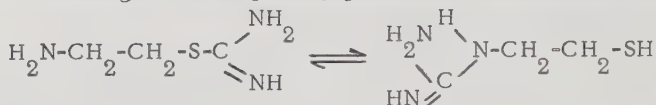


zu einer Verstärkung der Schutzwirkung führte.

Der Strahlenschutzeffekt von β -Aminoäthylisothiuronium auch bei peroraler Applikation wurde von LANGENDORFF u. KOCH (121, 87) bestätigt.

Auch bei Affen ließ sich mit dieser Substanz ein wirksamer Strahlenschutz erzielen (36).

Entgegen der ursprünglichen Auffassung, daß "AET" = Aminoäthylisothiuronium im Organismus rasch unter Bildung von Cysteamin und Harnstoff zerfällt (121, 45), konnten HAGEN u. BLUMENFELD (81) sowie SHAPIRO et al. (178, 179) wahrscheinlich machen, daß die Aminoalkylisothioharnstoffderivate etwa vom Typ des "AET" im Organismus rasch auf dem Wege über terische intermolekulare Umwandlung in "Mercaptoalkylguanidine" umgewandelt werden



Während "AET" offensichtlich nicht der von LANGENDORFF et al. vorgeschlagenen Formel für die Grundkonfiguration strahlenschutzwirksamer Sulfhydrylverbindungen folgt, entspricht sein Umwandlungsprodukt, Mercaptoäthylguanidin, wiederum der "Strahlenschutzkonfiguration".

Auch die schutzwirksamen "Dithiokarbamate" (15, 187) sind nach KOCH (106) sinngemäß in die obige Gruppe einzureihen.

Es ist offenbar gleichgültig, ob eine strahlenschutzwirksame Sulfhydrylverbindung in Substanz einer gewissen Wirkungskonfiguration folgt, oder ob sie erst im Organismus in eine Verbindung solchen Typs überführt wird.

BRAUN et al. (29) beschrieben die Schutzwirkung einiger Homocysteinethiolactonderivate. Diesem Befund ist insofern Bedeutung zuzumessen, als eine rasche Abspaltung der SH-Gruppe aus dem Thiolacton in vivo fraglich ist. Entsprechende in vitro-Untersuchungen ergaben bei pH 7,44 nur eine sehr langsame Abspaltung der Sulfhydrylgruppe.

Vor allem jüngste Untersuchungen über gewisse Pyridoxinderivate zeigen, daß die Wirkungskonfiguration der hier behandelten Strahlenschutzstoffe noch nicht eindeutig geklärt werden konnte. Es kann aber kein Zweifel darüber bestehen, daß aus der Vielzahl der bislang untersuchten organischen SH-Verbindungen nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl tatsächlich eine Strahlenschutzwirkung entfaltet. Diese Tatsache ist geeignet, eine ebensolche Spezifität im Wirkungsmechanismus dieser Stoffe vermuten zu lassen.

5. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution sulfhydrylhaltiger Strahlenschutzstoffe und ihrer "nekrotropen Leberschutzwirkung"

Im Allylalkohol-Test erwiesen sich Cystein, α -Homocystein, Cystathionin, Cysteamin, β -Aminoäthylisothiuronium, 2,3-Dithiopropanol, Thioctsäure und Nikotinsäureamid als "nekrotrop wirksam", d. h. sie schützten die Leber weitgehend gegen die nekrotifizierende Wirkung des Allylalkohols. β -Homocystein, D-Penicillamin, Thioharnstoff und Nikotinsäure waren unwirksam (49, 50). Es bestehen also zwischen der Strahlenschutzwirksamkeit bestimmter Sulfhydrylverbindungen und ihrer nekrotropen Leberschutzwirkung gewisse Parallelen, die im folgenden kurz erörtert werden sollen:

1.) Der Sulfhydrylgruppe kommt (ebenso wie beim Strahlenschutz) auch für die nekrotrope Leberschutzwirkung eine besondere Bedeutung zu. Homocystein und Cystathionin sind Zwischenstufen der Methioninumwandlung in der Leber (50). Homocystein ist SH-haltig, Cystathionin dagegen nicht. Homocystein entfaltet eine außerordentlich gute nekrotrope Leberschutzwirkung, Cystathionin, in dem die SH-Gruppe durch Serin blockiert ist, ist wirkungslos. - Im Gegensatz zu entsprechenden Feststellungen aus Strahlenschutzversuchen konnte die Kohlenstoffkette länger als 3 sein, ohne daß die Substanz dadurch an ihrer nekrotropen Leberschutzwirkung eingebüßt hätte.

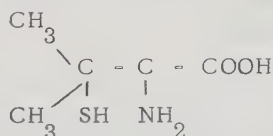
2.) 2,3-Dimercaptopropanol war (im Gegensatz zum Strahlenschutzversuch) nekrotrop wirksam. Es besitzt keine Aminogruppe, aber 2 SH-Gruppen. Offenbar ist also der Aminogruppe in nekrotropen Wirkungsmechanismus keine entscheidende Rolle beizumessen.

3.) Der COOH-Gruppe kommt demgegenüber für die nekrotrope Schutzwirksamkeit einer Verbindung eine wesentliche Bedeutung zu: Die nekrotrope Leberschutzwirkung wird durch Wegfall der COOH-Gruppe herabgesetzt. Nach EGER (49, 50) macht die COOH-Gruppe eine Verbindung besonders geeignet, sich in den Stoffwechsel der Zelle einzuschalten. Hinsichtlich der Strahlenschutzwirksamkeit besteht hier demzufolge ein wesentlicher Unterschied: Im Cysteamin, in dem die COOH-Gruppe des Cysteins durch die NH_2 -Gruppe ersetzt ist, ergab sich ein im Vergleich zum Cystein 5mal wirksamerer Schutzstoff.

Für die nekrotrope Wirksamkeit der Sulfhydrylkörper sind also nicht nur die SH-Gruppe, sondern auch die COOH- und (in geringerem Maße) auch die NH_2 -Gruppe von Bedeutung. Fehlen die beiden letzteren oder eine von beiden, so entfernt sich die Substanz von ihrem physiologischen Aufbau und verliert damit erheblich an nekrotroper Wirksamkeit. Außer den "aktiven" und "funktionellen" Gruppen ist noch die sterische Konfiguration der Substanzen entscheidend. Dabei spielt

weniger die Stellung der funktionellen Gruppen (der COOH- oder NH₂-Gruppe) zur aktiven Gruppe (der SH-Gruppe) eine Rolle. Bestimmend für die nekrotrope Schutzwirksamkeit ist die Stellung zur COOH-Gruppe. β -Homocystein war (im Gegensatz zu α -Homocystein) im Allylalkoholtest unwirksam. Im Strahlenschutzversuch führte die Applikation von β -Homocystein vor der Bestrahlung zu einer deutlichen Sensibilisierung.

D-Penicillamin hatte sich im Strahlenschutzversuch als sensibilisierend erwiesen (87). Im Allylalkoholtest war es wirkungslos.



Nach Ansicht EGRS (50) blockieren die 2 Methylgruppen das Molekül. Hinsichtlich der Strahlensensibilisierung könnte daran gedacht werden, daß sich die Substanz innerhalb des Zellstoffwechsels in chemische Verbindungen einbaut, die dem Cystein zukommen, dann aber weitere Umsetzungen blockiert und somit als "Antimetabolit" in Erscheinung tritt.

Methionin war im Allylalkoholtest nur dann wirksam, wenn es präventiv gegeben wurde. Dagegen unterstützte es die leberschädigende Wirkung des Allylalkohols, wenn es nach Eintritt der Leberschädigung gegeben wurde (49). Methionin wird erst dann nekrotrop wirksam, wenn es in der Leber zu Homocystein demethyliert ist. Nach EGER bedeutet aber der Vorgang der Demethylierung für die bereits geschädigte Leber eine besondere Belastung, woraus sich die erhöhte Leberschädigung bei Applikation von Methionin nach Eintritt der Allylalkohol-Leberschädigung erklärt. - Im Strahlenschutzversuch hatte sich Methionin als wirkungslos erwiesen.

Nikotinsäureamid ist (im Gegensatz zur Nikotinsäure) nekrotrop wirksam, ohne daß es eine SH-Gruppe trägt. Es dürfte hier aber fraglich sein, ob die Verbindung in ähnliche Mechanismen eingreift wie die SH-Gruppen tragenden, nekrotrop wirksamen Verbindungen.

Wesentlich ist vielleicht noch die Feststellung EGRS (50), daß die Schädigung der Leber durch Allylalkohol u. U. auf einer Reaktion mit SH-Fermenten beruht.

6. Cysteamin/Cystamin im Stoffwechsel des Organismus

"Der Umsatz von Cysteamin und Cystamin erfolgt sehr schnell. Er wurde mit ^{35}S markierten Molekülen verfolgt. Ein Teil wird unverändert ausgeschieden. Dieser Anteil ist sehr groß, wenn die Moleküle intravenös, intraperitoneal oder intramuskulär verabreicht werden. Die Leber konzentriert und oxydiert das Cysteamin zu SO_2 -Ionen und Taurin, das zum Teil im Harn und zum Teil unter Bindung an Cholsäure durch die Galle ausgeschieden wird."(16)

"Es wird angenommen, daß die Dekarboxylierung des Cysteins erst nach der Vereinigung dieser Aminosäure mit der Pantotheinsäure stattfindet. - Ein Leberferment kann das Cysteamin aus Pantethein freisetzen. Demzufolge müssen die Leber und vielleicht auch andere Gewebe stets eine gewisse, wahrscheinlich geringe Menge von Cysteamin verfügbar haben."(16)

Die Verteilung im Säugetierkörper ist unregelmäßig, und dies wahrscheinlich noch mehr, wenn diese Amine oral verabfolgt werden. Eine besonders starke Anreicherung an Cysteamin bzw. Cystamin findet sich nach Applikation der normalerweise im Strahlenschutzversuch verwendeten Dosen in Schilddrüse, Niere, Nebenniere, Knochenmark, Leber und Milz. (150) Dabei ist die Anreicherung der Amine in der Niere sicherlich als Ausscheidungserscheinung zu interpretieren.

PASSALACQUA u. KOCH (151) führten mikroautoradiographische Untersuchungen über das Verhalten von ^{35}S -d,l-Cystein in Mäusen durch: In der Leber fand sich der größte Teil der Aktivität im Zellkern, wobei die Verteilung nicht gleichmäßig war. Die Leberläppchen zeigten nebeneinander Zellen mit und solche ohne Aktivität. Auch im Zellplasma waren punktmäßig verteilte Aktivitäten zu erkennen. Diese waren in unmittelbarer Nachbarschaft des Zellkerns am häufigsten. Es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob es sich dabei um kernnahe Mitochondrien handelte. In der Milz wiesen rote und weiße Pulpa ungefähr die gleiche Aktivität auf. In zahlreichen Fällen war jedoch auch hier das Cystein sehr bald nach der Injektion im Zellkern nachzuweisen. Der Thymus zeigte überhaupt keine Aktivität. Offenbar kommt also dem Cystein (und wahrscheinlich auch den übrigen strahlenschutzwirksamen Sulfhydrylverbindungen) eine besondere Rolle im Zellkern zu. Wahrscheinlich ist der Angriffspunkt der Cystein-Cysteamin-Gruppe überhaupt im Zellkern bzw. in eng mit ihm gekoppelten Stoffwechselprozessen zu suchen.

Eingehende Studien zum Stoffwechselverhalten von Cysteamin stammen von PREZIOSI (162):

Cysteamin wirkt am isolierten Herzen negativ chronotrop und positiv inotrop. Es führt also zu einer vorübergehenden Bradykardie. Auch der Blutdruck fällt vorübergehend ab. Die Koronargefäßdurchblutung wird durch Cysteaminapplikation gesteigert.

Auf die Atmung ist bei mittleren Dosen von Cysteamin kein Einfluß festzustellen.

Die Leber zeigt nach Cysteaminapplikation Gewichtsabnahme, Zunahme des Ascorbinsäuregehaltes, Anregung der Phosphorylierungsvorgänge und Lipoidmobilisierung. Die Leberglykogenreserven fallen rapid ab, ohne daß es aber zu einer Hyperglykämie käme. Andere Strahlenschutzsubstanzen (Glutathion, Diäthylthiokarbamat) haben keinen ähnlichen Effekt auf den Leberglykogengehalt (16).

Die Schilddrüse wird in ihrer Tätigkeit durch Verabreichung von Cysteamin angeregt.

30 bis 60 Minuten nach intraperitonealer Applikation von Cysteamin kommt es zu einer Zunahme der 17-Ketosteroide und einer Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes in den Nebennieren. Der Gehalt der Nebenniere an Lipoiden nimmt zu.

In Blut und Harn treten sehr große Mengen von Ascorbinsäure und anderer, noch nicht näher definierter, reduzierender Substanzen auf.

Hohe Dosen von Cysteamin erzeugen tödliche Krämpfe.

Bei Metallvergiftungen werden günstige Wirkungen gesehen.

Für die Synthese des "Coenzyms A" kann Cysteamin nicht herangezogen werden (16).

Cystein und Cysteamin entfalten eine deutliche Schutzwirkung gegen Stickstofflose.

Cysteamin und Cystamin schützen Nervenzellen gegen die toxischen Wirkungen von Streptomycin.

Ein sehr wesentlicher Befund ist die Tatsache, daß Cysteamin Mäuse gegen Sauerstoffvergiftung schützt (16).

Ohne daß Cysteamin und Cystamin 'Antihistaminica' sind, entfalten sie eine allgemein antiödematöse und entzündungshemmende Wirkung (16).

In Konzentrationen von 1 : 20000 hemmen Cysteamin und Cystamin das Wachs-

tum von Fibroblastenkulturen (162). Bei Hunderetikulozyten wird in vitro die Synthese des Hämoglobins gehemmt (16).

Cysteamin und Cystamin haben demnach physiologisch bzw. pharmakologisch bedeutungsvolle Wirkungen. Diese Wirkungen reichen aber zur Erklärung ihrer Strahlenschutzwirksamkeit nicht aus. Eine ganze Reihe von Sulfhydrylverbindungen besitzt eine Strahlenschutzwirkung, ohne daß cysteamin- oder cystaminähnliche Wirkungen auf den Stoffwechsel des Organismus bei ihnen festzustellen sind. - Trotzdem müssen bei allen strahlenschutzwirksamen SH-Verbindungen physiologisch-pharmakologische Wirkungen in Betracht gezogen werden.

7. Hypothesen zum Wirkungsmechanismus strahlenschutzwirksamer Sulfhydrylverbindungen

7.1. Zelluläre Hypoxie:

Im biologischen Bereich kann mit dem Überwiegen der indirekten Strahlenwirkung gerechnet werden, wobei die Anwesenheit von Sauerstoff eine große Rolle spielt. Zufuhr von Sauerstoff verstärkt, Sauerstoffentzug schwächt den Strahlenschaden. Diese Erscheinung wird als "Sauerstoffeffekt" bezeichnet (16).

Alle Sulfhydrylverbindungen oxydieren sehr leicht zum Disulfid und verbrauchen dadurch Sauerstoff. Nach der Messung von GRAY (76) senkt die Zugabe von Cystein rasch den Sauerstoffgehalt einer Lösung und vermindert dadurch die Strahlenempfindlichkeit.

PATT et al. (158) konnten beobachten, daß die Schutzwirkung von Cystein bei dicht ionisierenden Strahlen außerordentlich gering war. Der Sauerstoffeffekt spielt nun aber bei dicht ionisierenden Strahlen praktisch keine Rolle (16). Demzufolge wäre also auch bei Annahme der "Anoxiehypothese" bei Verabreichung von Cystein-Cysteamin ein Schutzeffekt gegenüber dicht ionisierender Strahlung nicht zu erwarten.

Thymuslymphozyten konnten bei Sauerstoffmangel durch Cystein nicht geschützt werden (156).

Weiterhin führt die Injektion von Cysteamin zum Anstieg der organischen Säuren im Blut, besonders von Milch- und Brenztraubensäure, und zur Ausscheidung dieser Säuren im Urin. Diese Erscheinung ist für eine Anoxie bei Säugetieren typisch (16). - Mäuse sind nach Cysteamininjektion sehr viel widerstandsfähiger gegen Sauerstoffvergiftung als die Kontrolltiere (69, 70). Bei äquimolaren Dosen ist Cysteamin in dieser Hinsicht etwa 5mal wirksamer als Cystein. Dieser gleiche

Faktor 5 ergibt sich aber, wie oben ausgeführt, auch bei der Schutzwirkung gegen Röntgenstrahlen. Dagegen sind Ratten nach Verabreichung großer Dosen Cysteamin gegen herabgesetzten Sauerstoffdruck sehr empfindlich (16).

Aber bereits HOLLAENDER u. STAPLETON (97) sowie GRAY (76), die zahlreiche Beweise zugunsten der Anoxietheorie vorgetragen haben, geben zu, daß der Anoxieeffekt nicht alles erklären kann. Es muß noch mit anderen Schutzmechanismen gerechnet werden.

Eine Reihe von Erscheinungen läßt sich nicht erklären, wenn man den Anoxieeffekt als einzigen Mechanismus der Strahlenschutz Wirkung von Sulphydrylverbindungen annimmt.

DEVICK (42) fand 1952 bei wiederholten Totalbestrahlungen von Tieren zwar einen Schutz gegen Bestrahlung durch Sauerstoffentzug, dagegen einen sehr viel geringeren durch Cysteinovorbehandlung.

In Untersuchungen von MAYER u. PATT (140) hatten Hypoxie und Cysteingabe am totalbestrahlten Tier (im Gegensatz zu den Lymphozytenversuchen) einen additiven Effekt.

An Pflanzenkeimlingen war im Gegensatz zu Sauerstoffentzug nach Cystein- und Cysteamingaben ein Strahlenschutz zu vermissen (163).

Gegen eine ausschließliche Wirkung der Cystein-Cysteamin-Gruppe durch Anoxie sprechen weiterhin die Kombinationsversuche von LOTHE u. DEVICK (133). In einer ersten Versuchsreihe wurde die Hautreaktion von Kaninchenohren nach lokaler Bestrahlung mit 5000, 8000 und 12000 r untersucht. Es ergab sich eine erhebliche Abschwächung der Strahlenreaktion durch Entblutung der Ohren und Durchströmung mit einer sauerstofffreien Ringerlösung. Die Schutzwirkung der Anoxie ließ sich dabei etwas steigern, wenn der Durchströmungsflüssigkeit Cysteamin zugesetzt wurde. In einer weiteren Untersuchung (43) setzten sowohl Cysteamin als auch Cystamin die Schädigungsrate bei Knochenmarkschromosomen nach Röntgenbestrahlung herab. Dies trat ganz besonders dann ein, wenn zugleich während der Bestrahlung ein Sauerstoffdefizit bestand. Ähnliches zeigte sich auch für die Überlebensrate nach Bestrahlung mit 1100 r.

Gegen die Anoxietheorie nehmen auch SALERNO et al. (170) auf Grund ihrer Arbeiten Stellung.

BRAUER et al. (28) fanden bei wiederholten Totalbestrahlungen zwar einen Schutz durch Sauerstoffentzug, dagegen einen sehr viel geringeren durch Cysteinovorbehandlung.

HAGEN u. KOCH (84) untersuchten eine Anzahl von Sulfhydrylverbindungen auf den Anoxieeffekt hin. Sie konnten zeigen, daß sämtliche Strahlenschutzkörper rasch und spontan oxydiert werden. Von den strahlenschutzunwirksamen SH-Stoffen erwiesen sich einige als ziemlich reaktionsträge, während bei anderen ähnlich hohe Oxydationsgeschwindigkeiten erreicht wurden wie bei den Schutzkörpern; teilweise wurden sogar die Oxydationsgeschwindigkeiten der Schutzkörper um nahezu das 10-fache überschritten. Auch diese Tatsachen lassen es als wenig wahrscheinlich erscheinen, daß die Schutzwirkung lediglich auf eine Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes in der Zelle zurückgeht. Es müßten sonst ja doch alle rasch oxydablen Verbindungen wirksam sein, vorausgesetzt, daß sie sich im Stoffwechsel ähnlich verhalten.

Hunderetikulozyten lassen sich in vivo gut durch Cysteamin gegen Röntgenstrahlen schützen, auch wenn ihr Hämoglobin sauerstoffgesättigt ist (16).

In Lösungen oder gewissen Modellsystemen kommt es zu einer zeitlich begrenzten Herabsetzung der Sauerstoffspannung. Es ist dennoch fraglich, ob man dies so ohne weiteres auf lebende Zellen übertragen kann. In diesen besteht ein ständiger Sauerstoffaustausch mit der Außenluft. "Die einem Tier verabreichten 0,04 Mol Cystein verbrauchen bei vollständiger Oxydation 0,112 ccm O_2 , während das Tier im Laufe der etwa 5 Minuten dauernden Bestrahlung viel mehr Sauerstoff einatmet." (84) Trotzdem halten HAGEN u. KOCH (84) die Möglichkeit einer örtlich und zeitlich eng begrenzten Herabsetzung der Sauerstoffkonzentration durch Cystein-Cysteamin in besonders empfindlichen Bereichen der Zellen nicht für ausgeschlossen.

Wie PREZIOSI (162) führt, erfährt der Blutstrom unter Cysteaminbehandlung eine Verlangsamung. Die Ursache einer durch Cysteamin hervorgerufenen Anoxie könnte also auch in dieser Verlangsamung des Blutstromes liegen (16). Wie wäre dann aber die Tatsache zu erklären, daß bestimmte Gewebe, die Cysteamin speichern, besser geschützt werden als andere? Die durch Kreislaufstörungen bedingte Anoxie müßte sich doch auch auf Gewebe auswirken, in denen Cysteamin nicht in so hohem Maße gespeichert wird. Es müßte also auch in solchen Geweben ein Schutzeffekt nachzuweisen sein. Dies ist aber nicht der Fall.

Wenn hinsichtlich der "Anoxiethorie" in der Erklärung des Wirkungsmechanismus sulfhydrylhaltiger Strahlenschutzsubstanzen auch noch kein abschließendes Urteil abgegeben werden kann, so scheint doch der Anoxieeffekt im Strahlenschutzmechanismus nicht jene Rolle zu spielen, die man ihm bis vor kurzem beimaß. Nur in vitro dürfte er eine besondere Bedeutung haben. In vivo dagegen müssen noch andere Strahlenschutzmechanismen wirksam sein.

7.2. Zum "Abfangen" freier Radikale durch strahlenschutzwirksame Sulphydrilverbindungen:

Bei Bestrahlung biologischer Systeme ist mit dem Überwiegen der "indirekten Strahlenwirkung" zu rechnen. Es kommt dabei im wesentlichen zum Auftreten oxydierend wirkender Radikale. Da die sulphydrilhaltigen Strahlenschutzstoffe hohe reduzierende Eigenschaften besitzen, könnte daran gedacht werden, daß die Strahlenschutzstoffe in einen wirksamen Wettbewerb mit den strahlenempfindlichen Molekülen um die oxydierenden freien Radikale treten (38, 39, 97).

In Versuchen von FORSSBERG u. NYBOM (65) erwies sich das Cystein als fast unwirksam, wenn Zwiebelwurzeln mit dicht ionisierenden Strahlen bestrahlt wurden. Ebenso war der Schutzeffekt bei Mäusen gegenüber Neutronen (dicht ionisierend) nur halb so groß wie gegenüber Röntgenstrahlen (16).

In Untersuchungen von PATT et al. (158) war die Schutzwirkung bei schnellen Elektronen wesentlich geringer als bei Röntgenstrahlen. Dieses Ergebnis wurde von EHRENBERG et al. (51) bestätigt.

Diese Befunde könnten dafür sprechen, daß die schutzwirksamen Sulphydrilverbindungen tatsächlich von allen in einer Zelle vorhandenen organischen Verbindungen bevorzugt um die unter dem Einfluß der Bestrahlung entstehenden freien Radikale konkurrieren: Dicht ionisierende Strahlen führen auf kleinstem Raum (entlang der Ionenspur) zum Entstehen einer außerordentlich hohen Anzahl von Radikalen, von denen (infolge ihrer Dichte) nur ein geringer Teil durch Cystein-Cysteamin abgefangen werden kann. Auf kleinstem Raum steht im Verhältnis zu der ungeheuren Anzahl der unter dem Einfluß der dicht ionisierenden Strahlung entstandenen Radikale nur eine eng begrenzte Anzahl von Schutzstoffmolekülen zur Verfügung.

Andererseits ist aber die Tatsache, daß Cystein und verwandte Stoffe keinen Schutz gegen dichter ionisierende Strahlen gewähren, auch kein Beweis dafür, daß diese Schutzstoffgruppe tatsächlich auf dem Wege über das Abfangen freier Radikale zur Wirkung kommt. Es wurde bereits ausgeführt, daß der 'Sauerstoffeffekt' bei dicht ionisierenden Strahlen zu vernachlässigen ist. Die Tatsache des Versagens von Cystein und Derivaten in der Beeinflussung der Wirkung dicht ionisierender Strahlung könnte also auch über die 'Anoxietheorie' erklärt werden.

Alle Strahlenschutzstoffe entfalten nur dann ihre Wirksamkeit, wenn sie kurz vor der Bestrahlung dem zu schützenden Objekt zugesetzt werden. Bei der Kurzlebigkeit der strahleninduzierten Radikale und ihrer hohen Reaktionsfreudigkeit ist es verständlich, daß die Schutzstoffmoleküle im Augenblick der Bestrahlung

im Körper vorhanden sein müssen. Cystein und verwandte Verbindungen üben in gewissen in vitro-Systemen auch bei Zugabe unmittelbar nach der Bestrahlung einen Schutzeffekt aus. Der Schutzeffekt ist allerdings wesentlich geringer als dann, wenn der Stoff vor der Bestrahlung zugesetzt wird. In diesem Befund kann kein eindeutiger Beweis gegen die vorliegend diskutierte Hypothese gesehen werden. Gewisse Untersuchungen über den "Nacheffekt" lassen vermuten, daß u. U. mit dem Auftreten kleinster Mengen langlebiger Radikalformen gerechnet werden kann. Um diese langlebigen Radikalformen könnten natürlich Strahlenschutzstoffe auch dann noch konkurrieren, wenn sie nach der Bestrahlung zugesetzt werden.

Einige Überlegungen sprechen gegen die Richtigkeit der vorliegend betrachteten Hypothese.

Wie DALE (38, 39) an Hand seiner Fermentuntersuchungen zeigen konnte, kann praktisch jede organische Verbindung mit einer anderen um die unter dem Einfluß ionisierender Strahlen entstehenden Radikale konkurrieren. Im Vergleich zu der Vielzahl organischer Verbindungen, die in einer Zelle vorhanden sind, ist doch die Zahl der zum Zeitpunkt der Bestrahlung in den Zellen vorhandenen Schutzstoffmoleküle außerordentlich gering. Sollten diese verhältnismäßig wenigen Schutzstoffmoleküle (selbst bei Annahme einer besonderen Reaktionsbereitschaft) so viele Radikale abfangen, wie es zur Erklärung des Schutzeffektes erforderlich wäre?

Es konnte nachgewiesen werden, daß Glutathion als Strahlenschutzstoff wirkt und zur Cystein Cysteamin-Reihe gehört. Nun ist aber gerade der Vorrat des Organismus an SH-Gruppen in Form von Glutathion verhältnismäßig groß. Nur ein kleiner Teil kann durch Bestrahlung überhaupt zerstört werden. Warum sollten die im Körper vorhandenen Thiolkörper vom Cysteintyp nicht ausreichen, um von sich aus schon hinreichend Radikale abzufangen? Die zugeführte Schutzstoffmenge ist doch selbst bei Annahme vollständiger Resorption und maximalen Wirkungsspektrums im Vergleich zu den tatsächlich im Organismus vorhandenen SH-Verbindungen sehr gering.

Wie oben ausgeführt, führen bereits kleinste sterische Veränderungen im Schutzstoffmolekül zu einer sensibilisierenden Wirkung. Bei Strahlenschutzstoffen wäre dann an "Radikalfänger", bei Strahlensensibilisatoren an "Radikalzuleiter" zu denken. Sollte zu dem verhältnismäßig einfachen Vorgang des Abfangens freier Radikale eine solch hohe Konfigurationsspezifität erforderlich sein? Läßt diese Spezifität nicht ähnlich spezifische und komplizierte Schutzmechanismen vermuten?

Werden Siebenschläfer bei 4°C mit 700 r bestrahlt und 21 Tage in Winterschlaf gelegt, so verhalten sie sich während dieser Zeit im großen ganzen wie unbestrahlte Tiere. Nach dem Aufwachen, also nach 21 Tagen, treten innerhalb weniger Tage alle Symptome der Strahlenkrankheit auf, und zwar so, als ob sie zum Zeitpunkt des Aufwachens bestrahlt worden wären. Nach 30 Tagen waren in entsprechenden Versuchen 67 % der Tiere gestorben. Wurde Cystein vor der Bestrahlung oder unmittelbar vor dem Erwachen, also ebenfalls 21 Tage nach der Bestrahlung, verabfolgt, so starb keines der so behandelten Tiere (110).

Auch elektrophoretisch erfaßbare Veränderungen im Serum bestrahlter Siebenschläfer konnten während der 21 Tage des Winterschlafs nach Bestrahlung nicht beobachtet werden und traten erst nach dem Erwachen auf (175).

1958 bestrahlte KÜNKEL (113) wiederum Siebenschläfer im Winterschlaf mit 800 r. Diesmal wurde die Geschwindigkeit des Einbaues von ^{32}P in die Fraktion der Desoxyribonucleinsäure von Dünn- und Dickdarm gemessen. Es zeigte sich, daß auch bei den hibernisierten Tieren eine rund 60 %ige Verminderung des Phosphoreinbaues in die Desoxyribonucleinsäure zwischen der 24. und 28. Stunde post irr. zu beobachten war. 24 Stunden nach dem Erwachen war die spezifische Aktivität der Desoxyribonucleinsäure bei im Winterschlaf bestrahlten Tieren fast doppelt so hoch wie bei den Kontrollen. Nach Injektion von Cystein unmittelbar vor dem Erwachen der Tiere, also ebenfalls 21 Tage nach der Bestrahlung, war eine deutliche Schutzwirkung im Sinne eines langsameren Wiederanstiegs der P-Einbaurrate zu erkennen.

In Untersuchungen von GODFROI (71) wurden Ratten hibernisiert und bei nahezu 17°C Körpertemperatur bestrahlt. Die Hibernisierung hatte ein leichtes Ansteigen der Überlebensrate zur Folge. Wurde den Tieren kurz vor Wiederanstieg der Körpertemperatur Cysteamin injiziert, so stieg die Zahl der Überlebenden im Vergleich zu den Kontrollen in noch wesentlich höherem Maße an. Eine Strahlenschutzwirkung der bei der Hibernisation verwendeten Stoffe konnte eindeutig ausgeschlossen werden.

Trockene Samen von 'Vicia faba' wurden mit 3000 r bestrahlt und 41 Stunden nach der Bestrahlung auf die Dauer von 2 Stunden in eine Nährlösung gelegt, die teils Cystein, teils Cysteamin enthielt. Danach ließ man sie in normaler Nährlösung auskeimen. Auch in diesem Fall vermochte die nachträgliche Zufuhr von Cystein bzw. Cysteamin die durch Röntgenbestrahlung auf die Hälfte des normalen Wertes reduzierte Mitoserate innerhalb kürzester Zeit wieder zu normalisieren. Analoge Befunde ergaben die Untersuchungen des Längenwachstums der "Primärwurzeln" (109).

Diese interessanten Ergebnisse zeigen, daß die bei ruhendem Stoffwechsel induzierte und latent vorhandene Strahlenschädigung offensichtlich reversibel ist. Der ruhende Stoffwechsel bedeutet offenbar die vorübergehende Blockierung biochemischer Reaktionsketten, und zwar eine Blockierung, die zwischen der physikalischen Strahlenabsorption und den faßbaren biologischen Strahleneffekten liegt. KÜNKEL u. SCHUBERT (112) sehen in diesen Versuchen Anhaltspunkte dafür, daß es unmittelbar nach dem Primäreignis der Strahlenabsorption in der lebenden Zelle zu einem unstabilen Zustand kommt, in dessen Verlauf Zellreaktionen noch in irgendeiner Weise beeinflusst werden können. Dieses von KÜNKEL u. SCHUBERT als "labile Phase des Strahlenschadens" bezeichnete Stadium nimmt bei normalem Stoffwechsel vermutlich nur eine sehr kurze Zeit in Anspruch, während es bei extrem herabgesetztem Stoffwechsel längere Zeit als solches bestehen bleibt.

Grundsätzlich bestehen nach der Strahlenabsorption, zu der es in jedem Fall (auch im Winterschlaf) kommen muß, zwei Reaktionsmöglichkeiten: Entweder wird die Strahlenenergie auf die Dauer des Winterschlafs "gespeichert", d. h. die Radikale verharren bei herabgesetztem Stoffwechsel in der Form, in der sie entstanden sind, bis zum Wiederanlaufen normaler Stoffwechselvorgänge, ohne vorher weitere Reaktionen einzugehen, oder aber es kommt in vollem Umfang zu einem primären Strahlenschaden, d. h. zu einer ersten Reaktion der Radikale mit primär strahlenempfindlichen biologischen Systemen und zur Ausbildung jener "labilen Phase des Strahlenschadens", die zunächst bei herabgesetztem Stoffwechsel als solche bestehen bleibt und erst nach Wiederanlaufen des Stoffwechsels zu weiteren biochemischen Reaktionsabläufen führt, die dann den eigentlichen Strahlenschaden erst manifest werden lassen. Eine Energiespeicherung, d. h. ein Verharren der Radikale im Zustand ihrer Entstehung erscheint im Hinblick auf die außerordentlich starke Reaktivität der Radikale nahezu ausgeschlossen. Es bleibt nur die Annahme einer "labilen Phase des Strahlenschadens", die in vollem Umfange auch bei herabgesetztem Stoffwechsel eintritt. Es kann also nicht damit gerechnet werden, daß 21 Tage nach einer Bestrahlung im Winterschlaf noch Radikale vorhanden sind, mit denen Cystein oder Cysteamin (bei Verabreichung kurz vor Wiederanlaufen normaler Stoffwechselvorgänge) noch konkurrieren könnten. Nachdem Cystein und Cysteamin aber in der gleichen Weise zum Strahlenschutz führen, gleichgültig, ob sie vor der Bestrahlung oder vor der Beendigung des Winterschlafs appliziert wurden, andererseits das "primäre Strahlenereignis" zum Zeitpunkt des "Erwachens" aus vorgenannten Gründen bereits eingetreten sein muß, kann nicht damit gerechnet werden, daß die strahlenschutzwirksamen Sulphydrylverbindungen das primäre Strahlenereignis in irgendeiner Weise beeinflussen. Vielmehr lassen die Bestrahlungsversuche bei

herabgesetztem Stoffwechsel vermuten, daß der Angriffspunkt der Strahlenschutzstoffe zeitlich unmittelbar hinter dem primären Strahlenereignis zu suchen ist, offenbar in jener labilen Phase des Strahlenschadens, die an sich noch keine irreversible Strahlenschädigung bedeutet und für Strahlenschutzstoffe zugänglich ist.

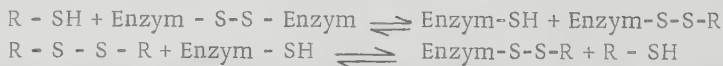
Aus den gleichen Gründen dürfte auch die Annahme, daß Cystein und verwandte Stoffe in besonderem Maße um die unter dem Einfluß der Bestrahlung entstehenden Radikale konkurrieren, nicht das Wesen des zum Strahlenschutz führenden Mechanismus treffen.

7.3. Bildung von "gemischten Disulfiden" als Wirkungsmechanismus strahlenschutzwirksamer SH-Verbindungen:

Eine interessante Hypothese stellten 1956 ELDJARN u. PIHL (52 - 57) auf: Sie konnten nachweisen, daß sich der größere Teil des dem Organismus vor einer Bestrahlung zugeführten Cysteamins und Cystamins in chemischer Bindung mit den Blutproteinen und einfacheren Verbindungen vom Typ des Glutathions befindet. Den entstandenen Verbindungen sprechen sie den Charakter von "gemischten Disulfiden" zu. Die Bindung war 30 Minuten nach der Bestrahlung maximal. Dabei geht im Serum Cysteamin mit den Disulfidgruppen von Proteinen einen Austausch ein nach der Formel:



Ebenso können die löslichen Thiole mit Enzymdisulfidgruppen und umgekehrt nach folgendem Schema reagieren:



Im Falle der Kathepsinaktivierung würde die Aktivierung so zu verstehen sein, daß das als gemischtes Disulfid vorliegende, inaktive Enzym durch Austauschreaktion eine SH-Gruppe in Freiheit setzt, wobei gleichzeitig ein neues gemischtes Disulfid entsteht.

Nach dieser Vorstellung also sind strahlenschutzwirksame Sulphydrilverbindungen in besonderem Maße fähig, gemischte Disulfide zu bilden.

Aufbauend auf diesen Überlegungen kamen die norwegischen Autoren zu dem Schluß, daß die Wirkung von Cystein und verwandten Verbindungen darauf beruhe, daß sie körpereigene, strahlenempfindliche Sulphydrilgruppen für eine kurze Zeitspanne "maskieren", d. h. mit ihnen gemischte Disulfide bilden.

Diese Maskierung, so nahmen sie an, verlief solange nach einer Gleichgewichtsreaktion in Richtung der Maskierung, solange freie Schutzkörpermoleküle vorhanden seien. Nur ein Teil der Schutzstoffmoleküle ginge also nach der Gleichung



in Maskierung, der andere Teil bliebe frei. Wird ein Teil des letzteren ausgeschieden oder abgebaut, so wird das Gleichgewicht wieder hergestellt, wobei der Maskierungskomplex jeweils zu einem Teil zerfällt. Da die Körper der Cystein-Cysteamin-Reihe sehr schnell Stoffwechselprozessen unterliegen, ist der Vorgang der Maskierung nur vorübergehend. Eine längere Maskierung würde den entgegengesetzten Effekt haben, also strahlensensibilisierend wirken (53).

Aus den Untersuchungen von ELDJARN u. PIHL (54 - 57) sei folgender, im Jahre 1958 vorgetragener Modellversuch erwähnt (57):

Als Modellsubstanz diente oxydiertes und reduziertes Glutathion: Strahlenschutzwirksame SH-Verbindungen, wie Cystein, Cysteamin und Aminoäthylisothiuronium reagierten mit Glutathion sehr rasch und ergaben in dieser Reaktion eine hohe Ausbeute an Disulfidgruppen. Einige schutzunwirksame Verbindungen wie Thioäthanol, Thioglycolsäure, Benzoylcysteamin, Coenzym A und Alethein, reagierten langsam. Die meisten unwirksamen Verbindungen zeigten keinerlei Reaktion.

Papierchromatographische Messungen von SHAPIRO (179) ergaben, daß ein großer Teil von an Mäuse intraperitoneal verabreichtem Aminoäthylisothiuronium an Proteine gebunden worden war. In vivo dürfte mit ähnlichen Reaktionen zu rechnen sein.

Die Hypothese der norwegischen Autoren würde erklären, warum diese Art von Strahlenschutzstoffen kurz vor der Bestrahlung appliziert werden muß und bei Applikation nach der Bestrahlung unwirksam ist. In letzterem Fall wären eben die strahlenempfindlichen Sulfhydrylgruppen zum Zeitpunkt des Anflutens der Schutzstoffe bereits zerstört. Ein Schutzeffekt wäre demzufolge nicht mehr zu erwarten.

"Da die beiden Schwefelatome in der Maskierung hinsichtlich der oxydierenden Radikale konkurrieren, eines von ihnen aber nur körpereigen ist, kann nur höchstens die Hälfte der lebenswichtigen SH-Gruppen oxydiert werden. Hieraus würde verständlich, daß wir in einem Schutzversuch optimal einen

"Dosisreduktionsfaktor" von 2 erreichen". (106)

Auch die bei einigen Vertretern der Cystein-Cysteamin-Gruppe zu beobachtende Strahlensensibilisierung würde nach dieser Hypothese eine einleuchtende Erklärung finden. Durch die Sensibilisatoren würden zwar körpereigene, strahlensensible SH-Körper maskiert aber aus irgendeinem Grund nicht mehr aus dieser Maskierung entlassen werden. Zu den so irreversibel oder weitgehend irreversibel maskierten, für den Stoffwechsel also bedeutungslos gewordenen SH-Gruppen käme dann noch der durch Bestrahlung inaktivierte Teil hinzu. Es wäre also von großem Interesse festzustellen, ob die strahlensensibilisierenden Körper eine größere Haftfähigkeit besitzen als die schützenden Stoffe bzw. ob sie wesentlich langsamer ausgeschieden werden. In letzterem Fall würden die maskierten SH-Gruppen aus chemodynamischen Gründen erst zu einem Zeitpunkt in Freiheit gesetzt werden, zu dem der wesentliche Strahlenschaden bereits eingetreten ist. Von dem Freiwerden der bis dahin maskierten SH-Gruppen wäre in einem solchen Fall ein besonderer Effekt nicht mehr zu erwarten.

Die Strahlenschutzstoffe erweisen sich als wirkungslos, wenn sie nach der Bestrahlung verabfolgt werden. Die Hypothese von ELDJARN u. PIHL geht von der Voraussetzung aus, daß durch Bestrahlung in vivo tatsächlich bestimmte Sulfhydrylgruppen oxydiert werden. Wenn die Hypothese der Norweger zutrifft, wäre es dann nicht naheliegend anzunehmen, daß während oder nach Bestrahlung verabreichte Cystein-Cysteamin-Derivate durch zusätzliche Maskierung der durch Bestrahlung noch nicht oxydierten SH-Gruppen strahlensensibilisierend wirken? Tatsächlich konnten RUGH u. CLUPTON (168) zeigen, daß Cysteamin bei Verabreichung während einer bis zum Tode durchgeführten Bestrahlung und nach einer Bestrahlung mit 66.000 r im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen die Überlebenszeit verkürzte. Es ergibt sich hier die Frage, ob bisher überhaupt an die Möglichkeit einer Strahlensensibilisierung bei Verabreichung strahlenschutzwirksamer SH-Verbindungen unmittelbar nach Bestrahlung gedacht wurde. Gegebenenfalls müßten Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung dieser Frage durchgeführt werden.

In bestimmten Fällen zeigten nun Cystein und Cysteamin auch bei Verabreichung nach einer Bestrahlung einen Schutzeffekt. Einen solchen sahen BELLOCK et al. (24) bei in vitro bestrahlten Pflanzenzellen, PATT et al. (156) bei in vitro bestrahlten Lymphozyten.

LOISELEUR et. al. (131) stellten fest, daß nach einer Röntgenbestrahlung von organischen Substanzen, die Phenylgruppen enthielten, in wässriger Lösung Sekundärreaktionen stattfinden, die zu einer Erhöhung der optischen Dichte der

Lösungen führten. Diese Sekundärreaktionen hielten in den Versuchen auch nach der Bestrahlung noch eine gewisse Zeit an. Die Nachwirkung war an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden. Die Untersuchungen ergaben, daß sich die Sekundärwirkung durch Zugabe reduzierender Substanzen unmittelbar nach der Bestrahlung stark hemmen ließ. So konnte die am 3. Tag post irr. gemessene optische Dichte einer Gallensäurelösung durch Zusatz von Natriumhypophosphit um 38 %, Thioharnstoff um 47 %, Cystein um 79 % und Ascorbinsäure um 98 % vermindert werden. Die Schutzwirkung erwies sich in dem untersuchten Dosisbereich (bis 750.000 r) als dosisabhängig, hing jedoch vom pH der Lösung ab und stieg mit wachsender Konzentration der Reduktionsmittel an.

Diese Untersuchungen stellen kein Argument gegen die "Maskierungshypothese" dar. Denn es ist denkbar, daß die Cysteingruppe (und in diesem Fall nicht nur die Cysteingruppe, sondern alle reduzierenden Substanzen) kraft ihrer reduzierenden Eigenschaften in vitro die im wesentlichen an die Anwesenheit von Sauerstoff gebundenen Nacheffekte günstig beeinflussen. Es sei bei dieser Gelegenheit betont, daß es sich bei den zu einem Strahlenschutz führenden Reaktionen in vitro und in vivo durchaus nicht um denselben Mechanismus zu handeln braucht. Es könnte, wie oben angedeutet, sehr wohl sein, daß die Schutzwirkung in vitro im wesentlichen auf den reduzierenden Eigenschaften eines Schutzkörpers beruht, während in vivo ein anderer Mechanismus (etwa die Maskierung strahlenempfindlicher Sulfhydrylgruppen) zum Strahlenschutz führt. Nahezu alle Stoffe mit hohen reduzierenden Eigenschaften zeigen in vitro eine gewisse Strahlenschutzwirksamkeit, während viele dieser reduzierenden Stoffe trotz guter Resorbierbarkeit und ausreichender Verträglichkeit in vivo einen Schutzeffekt vermissen lassen.

MAISIN et al. (136) konnten feststellen, daß Cysteamin die Überlebensrate totalbestrahlter Ratten erhöhte, wenn diesen nicht nur die Leberregion abgeschirmt worden war, sondern wenn die Tiere zusätzlich nach der Bestrahlung Cysteamin erhalten hatten. Cysteamin, kurz nach Bestrahlung injiziert, erhöhte also die Überlebensrate mehr, als wenn nur die Leberregion abgeschirmt worden wäre. Dieser Effekt kann kaum erklärt werden, wenn man die Maskierung essentieller SH-Gruppen als einzigen zum Strahlenschutz führenden Mechanismus ansehen will. Man müßte hier vielmehr aus bereits weiter oben angedeuteten Gründen mit einer Sensibilisierung rechnen, da doch durch Zugabe maskierender Stoffe ein weiterer Teil noch vorhandener und durch Bestrahlung nicht zerstörter SH-Gruppen aus seiner Stoffwechselfunktion herausgenommen werden würde. Tatsächlich aber kam es zu einer, wenn auch nicht sehr ausgeprägten Schutzwirkung. Aber bereits LANGENDORFF et al. (127) weisen darauf hin, daß

Veranlassung besteht, im Falle der Verabreichung von Cystein-Cysteamin nach der Bestrahlung bei Teilkörperbestrahlung einen anderen Wirkungsmechanismus anzunehmen als bei Verabreichung vor der Bestrahlung. Ob diese Annahme tatsächlich zutrifft, kann auf Grund der bisher vorliegenden Untersuchungen noch nicht entschieden werden.

Einen wesentlichen Einwand gegen die Hypothese von ELDJARN u. PIHL stellen die bereits geschilderten Versuche mit im Winterschlaf bestrahlten Tieren dar. Es wurde bereits ausgeführt, daß mit dem "primären Strahlenereignis" auch bei extrem herabgesetztem Stoffwechsel gerechnet werden muß. Wenn aber das Wesen dieses primären Strahlenereignisses in der Oxydation gewisser Sulfhydrylgruppen besteht (auf diese Annahme stützt sich ja letzten Endes die Hypothese der norwegischen Autoren), dann kämen die Schutzstoffmoleküle bei Verabreichung kurz vor dem Wiederanlaufen normaler Stoffwechselintensität, also rund 21 Tage nach der Bestrahlung, zu einer Maskierung zu spät. Es wäre zumindest ein Schutzeffekt nicht mehr zu erwarten. Tatsächlich aber bleibt der Schutzeffekt von Cystein-Cysteamin in vollem Umfange erhalten.

Die Gültigkeit der Hypothese von ELDJARN u. PIHL erscheint daher gerade durch die Versuche mit im Winterschlaf bestrahlten Tieren in Frage gestellt.

7.4. Reduktion oxydierter Zellbestandteile durch strahlenschutzwirksame Sulfhydrylverbindungen:

Wie aus den vorhergehenden Ausführungen zu entnehmen war, ist es fraglich, ob Cystein-Cysteamin-Verbindungen primäre Strahlenreaktionen beeinflussen. Im folgenden sollen daher Möglichkeiten besprochen werden, bereits eingetretene Schädigungen biologisch wichtiger, strahlenempfindlicher Systeme wieder rückgängig zu machen. Besteht die Möglichkeit, in Strahlenreaktionen einzugreifen, die sich unmittelbar an das Primärereignis des Strahlenschadens anschließen, und auf diese Weise die zum Manifestwerden des Strahlenschadens notwendige Reaktionskette zu unterbrechen?

Da es unter dem Einfluß ionisierender Strahlung vorwiegend zur Entstehung oxydierender Radikale kommt, muß an die Möglichkeit der Reduktion bereits strahlenoxydierter Zellbestandteile durch Cystein-Cysteamin-Verbindungen gedacht werden.

Die meisten Strahlenschutzmittel für Säugetiere stellen mehr oder weniger gute Reduktionsmittel dar. Es zeigte sich aber sehr bald, daß zahlreiche reduzierende Substanzen hinsichtlich der Verhütung des Strahlenschadens inaktiv oder

nur wenig wirksam waren. Cystein und Thioglykolsäure haben das gleiche Redox-Potential. Während Cystein ein ausgezeichneter Schutzstoff ist, war Thioglykolsäure wirkungslos (122). Auch Diallursäure, Isopropylalkohol und Xanthin, Substanzen mit sehr hohem Redox-Potential, erwiesen sich ebenfalls im Strahlenschutzversuch als unwirksam (122). Diese Unterschiede in der Schutzwirksamkeit stark reduzierender Substanzen ließen sich nicht allein mit einem unterschiedlichen Verhalten dieser Stoffe im Stoffwechsel des Organismus erklären. Denn es zeigte sich, daß selbst Substanzen, die physiologischerweise im Organismus vorkommen, keine Strahlenschutzwirkung ergaben.

Die Tatsache, daß alle Strahlenschutzstoffe nur dann wirksam sind, wenn sie vor der Bestrahlung verabreicht werden, kann nicht als Einwand gegen die "Reduktionshypothese" gewertet werden. Es muß angenommen werden, daß es innerhalb kürzester Zeit nach Bestrahlung zu Oxydationen wichtiger Zellbestandteile kommt. Diese primären Schädigungen führen aber ihrerseits in kürzester Zeit, normalen Stoffwechsel vorausgesetzt, zu weiteren biochemischen Veränderungen, die innerhalb von Sekunden nach Beendigung der Bestrahlung den Strahlenschaden weitgehend irreversibel machen. Es ist dabei durchaus denkbar, daß wirksame Reduktionsmittel in der Lage sind, strahleninduzierte primäre Oxydationen rückgängig zu machen. Diese Reaktivierung wäre aber nicht in der Lage, die bereits ausgelösten sekundären Störungen rückgängig zu machen, so daß letzten Endes eine mögliche Reaktivierung primär strahleninaktivierter Stoffe gar nicht mehr in Erscheinung treten könnte. Eine wirksame Beeinflussung bereits eingetretener primärer Strahlenschäden wäre möglicherweise nur in jener kurzen Zeitspanne noch denkbar, die KÜNKEL u. SCHUBERT (112) als die labile Phase des Strahlenschadens bezeichnen. Voraussetzung für eine solche rechtzeitige Reduktion bereits oxydierter Zellbestandteile wäre aber in jedem Fall das Vorhandensein reduzierender Stoffe zu einer Zeit, in der die labile Phase des Strahlenschadens noch nicht in eine "stabile Phase des Strahlenschadens" übergegangen ist. Es erscheint demzufolge geradezu ausgeschlossen, daß ein nach der Bestrahlung verabreichtes Strahlenschutzmittel in der winzig kurzen Zeitspanne zwischen Strahlenabsorption und Manifestation irreversibler Stoffwechselschädigungen in ausreichend hoher Konzentration in den einzelnen Geweben erscheint.

Zu untersuchen wäre nun weiterhin die Frage, ob nicht gegenüber bestimmten zelleigenen Verbindungen ein unterschiedliches Reduktionsvermögen besteht. - Zum Beispiel ist das Reduktionsvermögen der Thioglykolsäure gegenüber Phosphorwolframsäure viel stärker als das von Cystein oder Glutathin (84). HAGEN u. KOCH (84) wählten als "Modellsystem" die Aktivierung von inaktivem, ge-

latinespaltendem Kathepsin durch SH-Körper und konnten zeigen, daß alle schutzwirksamen Derivate der Cystein-Cysteamin-Reihe Kathepsin in vitro aktivieren, alle schutzunwirksamen Stoffe dagegen in der Aktivierung des untersuchten Fermentes versagen. Die Tatsache, daß Azetylcysteamin, Methylazetylcysteamin und Pantethein Kathepsin in vitro aktivieren, obwohl diese Stoffe keine Strahlenschutzwirksamkeit entfalten, führen HAGEN u. KOCH auf die Reaktionsträgheit dieser Stoffe im Organismus zurück. "Sie können vermutlich im Tier nicht rasch genug die zum Strahlenschutz führenden Reaktionen durchführen, während sie im Fermentversuch ungefähr die gleiche Wirksamkeit wie Cystein erreichen, zumal ihnen in diesen Versuchen die verhältnismäßig große Zeit von 22 Stunden zur Verfügung stand."

Es ist allerdings kaum einzusehen, inwieweit diesem Mechanismus der Kathepsinaktivierung in der zum Strahlenschutz führenden chemischen Reaktionskette eine Bedeutung zukommen soll. Wie bereits im ersten Teil der Arbeit nachgewiesen werden konnte, wird die Aktivität des gelatinespaltenden Kathepsins durch Ganzkörperbestrahlung gesteigert. Wieso sollten nun aber Stoffe, die ihrerseits ebenfalls eine Steigerung der Kathepsinaktivität herbeiführen, also in diesem Fall gewissermaßen mit der Bestrahlung gleichsinnig wirken, gerade über diesen Effekt einen Strahlenschutz herbeiführen? Außerdem ist bisher noch ungeklärt, ob es tatsächlich auch in vivo zu einer Aktivierung von Kathepsinen durch Strahlenschutzkörper kommt.

Wenn man das hohe Reduktionsvermögen als den Wesensbestandteil der Strahlenschutzstoffe ansehen will, wie ist dann die Wirkung der zu dieser Reihe gehörigen Strahlensensibilisatoren zu erklären? Müßte in letzterem Fall dann nicht folgerichtig an zusätzliche Oxydationen gedacht werden?

Aber noch eine weitere Überlegung spricht gegen die Annahme der Reduktion oxydierter Zellbestandteile als wesentlichen Mechanismus einer Strahlenschutzwirkung: Es ist leicht nachzuweisen, daß die reduzierende Kapazität des Organismus unter dem Einfluß ionisierender Strahlung nur unwesentlich beeinträchtigt wird. Warum sollte also der Organismus von sich aus nicht in der Lage sein, mit Hilfe der großen Anzahl der ihm auch nach einer Bestrahlung noch zur Verfügung stehenden reduzierenden Stoffe Oxydationen rückgängig zu machen?

7.5. Ersatz von durch Bestrahlung inaktivierten Sulfhydrylverbindungen:

Unter dem Einfluß ionisierender Strahlung ist nach dem Gesagten vor allem an eine Inaktivierung von Sulfhydrylverbindungen der Zelle zu denken. Voraussetzung für einen Strahlenschutz durch die Cystein-Cysteamin-Gruppe wäre dann ein Ersatz oder eine Reaktivierung inaktivierter SH-Verbindungen.

Es ist aber bis heute nicht gelungen, eine unmittelbar strahlenbedingte Inaktivierung von Thiolen oder Thiolenzymen in vivo nachzuweisen. So eindeutig auch die in vitro-Versuche in dieser Hinsicht ausfielen, so wenig ließen sich die Ergebnisse in vivo reproduzieren.

PATT et al. (157) betonen, daß die Zahl der dem Organismus verfügbaren Sulfhydrylgruppen um mehrere Größenordnungen die Menge jener SH-Gruppen übersteigt, die durch eine tödliche Strahlendosis überhaupt oxydiert werden können. Ebenso ist die Gesamtmenge der im Organismus vorhandenen SH-Gruppen weit größer als die SH-Menge, die im Strahlenschutzversuch einem Tier zugeführt werden kann. Aus den Angaben von BARRON et al. (21, 77, 25) errechnet sich bei den meisten Proteinen ein Gehalt an freien SH-Gruppen von etwa 0,1 - 0,3 %. Bei einem Gesamteiweißgehalt von etwa 15 % besitzt demnach ein 20 g schweres Tier etwa 3 - 9 mg freie SH-Gruppen. Die zum Strahlenschutz führende Cysteamindosis beträgt dagegen nur 3 mg, d. h. 1,3 mg freie SH-Gruppen. Beim Dimethylcysteamin kann eine gleich große Schutzwirkung sogar schon mit einem Drittel der äquimolaren Dosis, d. h. mit 0,43 mg SH-Gruppen erreicht werden. Zudem kann kaum angenommen werden, daß ausgerechnet alle zugeführten SH-Gruppen für einen Ersatz der etwa durch die Bestrahlung zerstörten SH-Gruppen zur Verfügung stehen. Sicherlich wird ein großer Teil der im Strahlenschutzversuch zugeführten SH-Gruppen "unterwegs" von anderen Stoffwechselprozessen aufgebraucht. Alles in allem bliebe also nur eine sehr kleine Menge freier SH-Gruppen für einen Ersatz strahleninaktivierter SH-Gruppen übrig.

Diese Überlegungen stellen allerdings kein Argument gegen die Annahme dar, daß strahlenschutzwirksame SH-Verbindungen im wesentlichen über einen Ersatz strahlenoxydierter SH-Gruppen zur Wirkung kommen. Es ist wahrscheinlich, daß die Thiolverbindungen des Organismus je nach Bindungs- und Funktionszustand gegenüber ionisierender Strahlung eine unterschiedliche Reaktionsbereitschaft besitzen. Man kann damit rechnen, daß nur bestimmte SH-Gruppen besonders strahlenempfindlich sind und demzufolge auch an erster Stelle durch Strahleneinwirkung geschädigt werden. Hieraus würde erklärlich, warum einerseits die Inaktivierung dieser sicherlich sehr geringen Menge strahlen-

empfindlicher Sulfhydrylgruppen in entsprechenden Versuchsanordnungen nicht meßbar ins Gewicht fallen und andererseits bereits eine kleine Anzahl von Schutzstoffmolekülen zu einem Ersatz dieser wenigen strahleninaktivierten SH-Verbindungen ausreichen würde. Die labile Phase des Strahlenschadens wäre dann gleichbedeutend mit jenem Zustand, in dem zwar die strahlenempfindlichen SH-Gruppen bereits oxydiert sind, ohne daß es aber schon zu weiteren Reaktionen gekommen ist. Es wäre also ausreichend, wenn die Strahlenschutzstoffe in den Stoffwechsel der Zelle während dieser labilen Phase des Strahlenschadens eingreifen würden. Da während des im Winterschlaf extrem herabgesetzten Stoffwechsels mit einem längeren Bestehenbleiben dieser labilen Phase gerechnet werden kann, würde es verständlich, warum SH-Verbindungen auch dann noch voll zur Wirkung kommen, wenn man sie kurz vor Wiederaanlaufen normaler Stoffwechselvorgänge appliziert. Im Augenblick des Erwachens würde ein wesentlicher Teil der strahleninaktivierten SH-Gruppen reaktiviert werden. Es könnte also nur mehr ein Teil jener Reaktionen ablaufen, die den Strahlenschaden irreversibel werden lassen. Der Schutzeffekt wäre erklärt.

PASSALACQUA u. KOCH (151) konnten nachweisen, daß sich strahlenschutzwirksame Sulfhydrylverbindungen in hohem Maße im Zellkern und in unmittelbarer Nähe des Zellkerns anreichern. Dieser Befund in Verbindung mit der Tatsache der außerordentlich hohen Strahlenempfindlichkeit des Nucleinsäurestoffwechsels lassen vermuten, daß der Angriffspunkt der Cystein-Cysteamin-Gruppe im wesentlichen auf den Stoffwechsel des Zellkerns beschränkt ist. Dies würde erklären, warum für das Wirksamwerden dieser Verbindungen eine hohe Konfigurationsspezifität erforderlich ist. Nur von Verbindungen besonderer Konstitution kann angenommen werden, daß sie sich in solch komplizierte Stoffwechselvorgänge einschalten können, wie sie sich im Nucleinsäurestoffwechsel abspielen, sei es auch nur zu einem Ersatz bestimmter, im Nucleinsäurestoffwechsel aktiver SH-Körper. Eine Strahlensensibilisierung wäre dann möglicherweise so zu erklären, daß sulfhydrylhaltige Strahlensensibilisatoren sich zwar kraft ihrer Konstitutionsspezifität in den Kernstoffwechsel einschalten, dann aber nicht in der Lage sind, ihre Sulfhydrylgruppen zu Ersatzreaktionen freizugeben. Eine zusätzliche Blockierung bzw. Belastung des ohnehin geschädigten Nucleinsäurestoffwechsels wäre die Folge. Der Strahlenschaden würde verstärkt werden.

Zu einer endgültigen Klärung der Frage, ob solche Ersatzreaktionen, wie sie im vorstehenden Abschnitt skizziert wurden, tatsächlich möglich sind, dürften aber noch weitere eingehende Untersuchungen erforderlich sein.

7.6. "Metabolitenfunktion" als Mechanismus strahlenschutzwirksamer Sulfhydrylverbindungen:

LANGENDORFF u. KOCH (123) äußerten den Gedanken, daß die Schutzwirkung der Cystein Cysteamin-Derivate möglicherweise auf einem Austausch von Teilen eines Enzyms oder von Enzymaktivatoren im Zellkern beruhe, die durch Bestrahlung zerstört werden. Sie denken also weniger an den Ersatz strahlenoxydierter SH-Gruppen, als vielmehr an den Ersatz spezifischer, unter dem Einfluß ionisierender Strahlung ausgefallener Fermente oder Fermentbestandteile.

Daß solche "Ersatzreaktionen" möglich sind, zeigen Versuche von FRANZEN (66, 67). Dieser verwendete als Modellreaktion die intramolekulare Umlagerung des α -Ketoaldehyds zur α -Oxysäure unter Katalyse der Glyoxalase I. In dieser Reaktion konnte die Glyoxalase I durch Sulfhydrylverbindungen, vor allem aber durch Thiolamine ersetzt werden.

HAGEN u. KOCH (84) benutzten als Modellreaktion die Reaktion einer SH-Gruppe mit Monojodessigsäure, bei der ebenfalls eine S-S-Bindung entsteht. Die Versuche ergaben, daß alle Schutzkörper sich durch eine hohe Reaktionsfähigkeit auszeichneten, während die geprüften unwirksamen SH-Verbindungen sich zunächst als reaktionsträge erwiesen. Weitere Versuche zeigten jedoch, daß auch strahlenschutzunwirksame Verbindungen sehr rasch reagierten, so z.B. das Aminophenylmercaptan.

"Ein direkter Zusammenhang zwischen der Strahlenschutzwirkung eines Thiols und seiner Fähigkeit, an Additionsreaktionen teilzunehmen, ist also nicht gegeben. Die Frage, ob ein Strahlenschutzkörper als Ersatz bestimmter Fermente wirken kann, läßt sich jedoch aus diesen Versuchen noch nicht endgültig beantworten und bedarf weiterer eingehender Untersuchungen." (84)

Cysteamin ist ein Bestandteil des Coenzyms A (78). Bei einer Strahleninaktivierung dieses Enzyms könnte durch Einbau von Cysteamin in das Enzymmolekül eine Reaktivierung erzielt werden. Eine Vielzahl strahleninduzierter Stoffwechselveränderungen ließe sich auf der Basis einer Strahleninaktivierung des Coenzyms A und der Schutzmechanismus von Cysteamin als Reaktivierung dieses wichtigen Stoffwechselkatalysators erklären.

Es liegen aber bislang keinerlei Anhaltspunkte für eine meßbare Inaktivierung des Coenzyms A in vivo vor (16). Demgemäß gelang es auch nicht, den Schutzeffekt von Cysteamin über seine Funktion im Coenzym A zu erklären. Alethein, Pantethein und Azetylpantethein, also noch vollständigere Teilver-

bindungen des Coenzym A, sind nicht in der Lage, einen Schutz gegen Bestrahlung auszuüben (116, 47, 83, 185). ELDJARN (52) et al. konnten zeigen, daß Cysteamin sehr rasch in der Leber zu Taurin umgebaut oder überhaupt abgebaut wird.

Selbst wenn man einmal als richtig unterstellen würde, daß Cysteamin tatsächlich durch Bestrahlung inaktiviertes Coenzym A reaktiviert, dann ist damit noch lange nicht erklärt, warum eine ganze Reihe anderer chemischer Verbindungen, die nicht im Coenzym A vorkommen, dagegen chemisch mit Cysteamin verwandt sind, ebenfalls eine Schutzwirkung ausüben. Wie wäre außerdem eine "Sensibilisierung" gegenüber Bestrahlung zu erklären? Sollten diese Verbindungen denn als "Antimetaboliten" wirken? - Denkbar wäre es, aber es ist nach den vorliegenden Untersuchungen unwahrscheinlich.

Vielmehr kann heute als bewiesen angesehen werden, daß die Strahlenschutzwirkung von Cysteamin nicht über seine Funktion im Coenzym A zu erklären ist. Im gleichen Sinne äußerte sich 1957 auch noch einmal PANY (150): "Im Alethein, in dem die NH_2 -Gruppe mit β -Alanin peptidisch verknüpft ist, fällt die strahlenschützende Wirkung rasch ab und verschwindet bei dem ziemlich langen Substituenten im Pantethein ganz. Damit ist die früher vermutete Beziehung zwischen Cysteamin und Coenzym A hinsichtlich der Beteiligung des letzteren bei der strahlenschützenden Wirkung gegenstandslos".

Bisher wurden nur Möglichkeiten der Beeinflussung von sich unmittelbar an die Strahlenabsorption anschließenden Reaktionen der Zellen durch strahlenschutzwirksame Sulfhydrylkörper besprochen. Es könnte nunmehr noch daran gedacht werden, daß die Strahlenschutzkörper gar nicht am Ort des Strahlenschadens zur Wirkung kommen, sondern indirekt - etwa über die Zwischenschaltung eines Organes oder Reaktionssystems - zu einem Strahlenschutz führen.

7.7. Cystein-Cysteamin und Nebennierenrinde:

Wie übereinstimmend von vielen Untersuchern festgestellt werden konnte, spielt die Nebennierenrinde im Strahlengeschehen des Organismus eine große Rolle (16). Dabei ist es offenbar noch nicht völlig geklärt, ob es sich bei der Strahlenreaktion der Nebennierenrinde um eine Stressreaktion im allgemeinen Sinne handelt, oder ob es unter dem Einfluß ionisierender Strahlung zu besonderen und spezifischen Reaktionsabläufen kommt. Jedenfalls könnte es möglich sein, daß Strahlenschutzstoffe über Reaktionen der Nebennierenrinde zur Wirkung kommen.

HORNYKEWYTSCHE (101) fand mit Hilfe der Feulgenschen Plasmareaktion nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit Cystein-Cysteamin einen 6 Stunden nach der Bestrahlung einsetzenden Organschutz der Nebennierenrinde und vermutete infolgedessen eine Wirkung der SH-Körper über die Nebenniere.

In Untersuchungen von BALDINI (17, 18) hatte Glutathion bei nicht adrenaletomierten Ratten einen wesentlich stärkeren Strahlenschutzeffekt als bei adrenaletomierten Tieren. Zu diesen Untersuchungen kann aber bemerkt werden, daß der Nebennierenrinde beim Strahlensyndrom ohnehin eine große Bedeutung zukommt. Es ist fraglich, ob der in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete Schutzeffekt als spezifisch gewertet werden kann. Adrenaletomierte Tiere sind wesentlich strahlenempfindlicher und sterben früher als die Kontrollen (16).

Weitere eingehende Untersuchungen stammen von BACQ et al. (14). Bereits in den ersten Stunden nach Bestrahlung kam es zu einer Abnahme des Cholesterin- und Ascorbinsäuregehaltes in den Nebennieren. Nach etwa 24 Stunden erfolgte die Rückkehr zur Norm. Die Gewichtsabnahme des Organs nach Bestrahlung war nur gering. Ein 2. Abfall der Cholesterin- und Ascorbinsäurespiegel war zwischen dem 2. und 4. Tag festzustellen. Zu diesem Zeitpunkt war das Gewicht der Nebennieren erhöht. Während die initiale Schwankung durch Vorbehandlung mit Cysteamin nicht aufzuheben war, konnte die 2. Schwankung unterdrückt werden. Die ersten Veränderungen in der Nebennierenrinde nach Bestrahlung konnten also durch Cysteamingabe nicht beeinflußt werden.

Auch BALDINI u. FERRI (19) konnten hinsichtlich der Gewichtsabnahme der Nebenniere bei Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit 800 r in den ersten Tagen nach der Bestrahlung zwischen behandelten und unbehandelten Tieren keinerlei Unterschiede feststellen.

Nach all dem erscheint es fraglich, ob die Wirkungen von Cysteamin auf die Nebennierenrinde im Strahlenschutzmechanismus irgendeine besondere Rolle spielen.

7.8. Sulfhydrylhaltige Strahlenschutzstoffe und Leberstoffwechsel:

Einige der wichtigsten strahlenschutzwirksamen SH-Verbindungen zeigen bei Vergiftung mit Allylalkohol eine bemerkenswerte nekrotrope Leberschutzwirkung (49, 50). Allein diese Tatsache legt den Gedanken an eine Rolle der Leber im Strahlenschutzmechanismus nahe.

MAISIN et al. (136) bestrahlten Ratten unter Abschirmung der Leberregion und verabreichten zusätzlich Cysteamin parenteral nach der Bestrahlung. Es zeigte sich dabei, daß die Abschirmung der Leberregion allein zu einem bemerkenswerten Anstieg der Überlebensrate führte. Wurden die Tiere aber nach der Bestrahlung zusätzlich mit Cysteamin behandelt, so erhöhte sich die Zahl der Überlebenden noch weit mehr, als wenn nur die Leber geschützt worden wäre.

JACOBSON (102) deutete dieses Ergebnis dahingehend, daß in der Leber ein "Restitutionsfaktor" vorhanden sei, der einmal durch Bleiabdeckung der Leber geschützt, zum anderen durch Cysteaminbehandlung nach der Bestrahlung aktiviert werden würde. Möglicherweise entfaltet Cysteamin je nach Verabreichung vor und nach einer Bestrahlung andere Wirkungsmechanismen.

Auf die Untersuchungen von MAISIN et al. (134, 136) gingen 1957 LANGENDORFF et al. (127) ein. Cysteamin, innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Teilbestrahlung (Abschirmung der Leber oder beider Extremitäten) verabfolgt, ließ bei Ratten die Überlebensrate in höherem Maße ansteigen, als wenn nur Leber oder Extremitäten ohne Cysteamingabe abgeschirmt worden wären. Dieser Schutzeffekt war aber im Fall der Untersuchungen von LANGENDORFF et al. nur im mittleren Dosisbereich nachzuweisen und in jedem Fall schwächer ausgeprägt als bei einer der Bestrahlung vorausgegangenen Cysteaminapplikation. Kombinierte Behandlung der Tiere mit Cystein und Leberhomogenat bzw. Leberhydrolysat war wirkungslos. Auch diese Ergebnisse werden auf die Existenz eines Restitutionsfaktors zurückgeführt, der durch Cystein und verwandte Verbindungen aktiviert werden kann. Es ist anzunehmen, daß dieser Restitutionsfaktor außerordentlich strahlenempfindlich ist. Mit dem Vorkommen des Faktors muß außer in der Leber auch noch in anderen Körperteilen gerechnet werden. Dabei ist vor allem an das Knochenmark zu denken, da ja doch ein Schutzeffekt bei Abdeckung der Extremitäten zu beobachten war.

Bedeutsam werden diese Feststellungen vor allem im Hinblick auf den von BACC et al. (9) sowie einer Reihe anderer Autoren erhobenen Befund, daß Cysteamin bei röntgenbestrahlten Krebspatienten auch bei Verabreichung unmittelbar nach Bestrahlung alle Erscheinungen des "Strahlenkaters" mildert und innerhalb kürzester Zeit ganz unterdrückt. Wenn man bedenkt, daß es sich bei Bestrahlung von Tumoren stets um Lokalbestrahlungen handelt, demzufolge also auch Teile des Körpers als mögliche Träger des Restitutionsfaktors geschützt sind, so ließe sich die Wirkung des Cysteamins auf Grund der Befunde von MAISIN et al. sowie LANGENDORFF et al. sehr wohl auf der

Grundlage der Aktivierung eines solchen, vorläufig allerdings noch hypothetischen Restitutionsfaktors erklären.

Gewisse Untersuchungen könnten darauf hinweisen, daß die Leber im Wirkungsmechanismus von Strahlenschutzsubstanzen eine besondere Rolle spielt. Im Gegensatz zu anderen Organen war in der Leber bei Cysteamininjektion vor der Bestrahlung bereits nach 24 Stunden eine weitgehende Normalisierung des Nucleinsäurestoffwechsels festzustellen (91). GERBETZOFF u. BACQ (68) konnten nachweisen, daß nach Applikation von Cysteamin vor der Bestrahlung in der Leber kaum irgendwelche strahlenbedingten zytoplasmatischen Veränderungen zu erkennen waren.

Bei all diesen Befunden ist aber zu bedenken, daß es sich bei der Leber, wie viele Autoren übereinstimmend feststellen, um ein verhältnismäßig "strahlenresistentes" Organ handelt (16). Der Gedanke liegt nahe, daß der im Vergleich zu anderen Organen - Knochenmark, Milz, Thymus - ohnehin nicht so schwere Strahlenschaden naturgemäß zu einer wesentlich rascheren Regeneration neigt. Immerhin dauerte es doch 24 Stunden, bis sich der Stoffwechsel der Desoxyribonucleinsäure nach Cysteaminvorbehandlung normalisiert hatte.

Eine endgültige Klärung konnte jedoch auch hier bislang nicht erzielt werden.

8. Thioharnstoff

"Im Vergleich zu den SH-Gruppen tragenden Strahlenschutzsubstanzen nimmt der Thioharnstoff zweifellos eine Sonderstellung ein. Er reagiert tautomer



Dabei ist im physiologischen Bereich mit Sicherheit anzunehmen, daß er keine freien SH-Gruppen besitzt. Streng genommen ist also der Thioharnstoff nicht in die Gruppe der SH-Schutzkörper einzubeziehen." (107)

Eine deutliche Strahlenschutzwirkung von Thioharnstoff ließ sich bei Lösungen von Polymethacrylsäure (1), wässrigen Lösungen von organischen Substanzen mit Phenylgruppen (131), Propionobacterium pentosaceum (63) und Mäusen (130, 145), um nur einige der wichtigsten Untersuchungen zu nen-

nen, feststellen. Die Wirksamkeit von Thioharnstoff gegenüber den Einwirkungen ionisierender Strahlung wurde vielfach bestätigt (116, 26, 107). Lediglich HALEY et al. (88) konnten bei Ratten keine deutliche Schutzwirkung beobachten.

Verschiedene Untersuchungen (34, 38, 114, 165) machen es wahrscheinlich, daß Thioharnstoff in vitro als Akzeptor der unter dem Einfluß der Bestrahlung entstehenden OH-Radikale wirkt. Ob derselbe Mechanismus auch in vivo zur Auswirkung kommt, ist fraglich. Es konnte nachgewiesen werden, daß sich hier ein Schutzeffekt erst in toxischen Dosisbereichen erzielen läßt (88, 116, 118, 119, 120, 107). So liegt der Gedanke nahe, im Falle des Thioharnstoffs den toxischen Effekt für die Strahlenschutzwirkung verantwortlich zu machen. Nach Applikation einer für den Strahlenschutz notwendigen Dosis Thioharnstoff entwickeln sich bei Ratte und Maus sehr schnell Veränderungen im Sinne eines Lungenödems (104). KOCH (107) ist der Ansicht, daß diese Veränderungen vollständig ausreichen, um den Schutzeffekt des Thioharnstoffs über die durch das Lungenödem in den Geweben bedingte Anoxie zu erklären. Zur Klärung dieser Frage scheinen aber weitere experimentelle Untersuchungen erforderlich zu sein.

Auch im Hinblick auf die Hypothese von ELDJARN u. PIHL nimmt Thioharnstoff eine Sonderstellung ein. KOCH (107) konnte zeigen, daß sich ^{35}S -Thioharnstoff (im Gegensatz zur Cystein-Cysteamin-Gruppe) nicht fest an Zellbestandteile, etwa den Zellkern anlagert. Elektrophoreseversuche *in vitro* und *in vivo* mit Rattenserum und Rinderhämoglobin ließen jede festere Bindung an Proteine vermissen, ein Befund, der durch Dialyseversuche mit Rinderserum, Albumin, Globulin und Hämoglobin voll und ganz bestätigt wurde.

Neben einem Anoxieeffekt über die Ausbildung eines Lungenödems könnte auch noch an eine Komplexbildung mit Schwermetallen gedacht werden. LANGENDORFF et al. (119) konnten feststellen, daß die Autooxydation von Cystein bei Anwesenheit von Schwermetallspuren durch Zugabe von Thioharnstoff verringert wird. Thioharnstoff ist ein ausgesprochener Komplexbildner und fängt offenbar die katalytisch wirksamen Metallionen ab. Ob diesem Mechanismus allerdings auch *in vivo* eine besondere Bedeutung zukommt, kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden. Es wären zumindest sehr hohe Konzentrationen an Thioharnstoff erforderlich.

Jedenfalls scheint es sich bei dem Schutzmechanismus von Thioharnstoff nach den bisher vorliegenden Ergebnissen um einen von demjenigen der Cystein-Cysteamin-Derivate zumindest *in vivo* grundsätzlich verschiedenen Wirkungs-

mechanismus zu handeln. Dabei muß sowohl an die Möglichkeit einer Anoxie über die Entstehung eines Lungenödems als auch an das Abfangen katalytisch wichtiger Metallionen durch Thioharnstoff gedacht werden.

9. Möglichkeiten der Beeinflussung der "direkten Trefferwirkung" ionisierender Strahlen durch SH-haltige Strahlenschutzstoffe

Bisher war nur die indirekte Strahlenwirkung in ihrer Beeinflußbarkeit durch chemische Strahlenschutzstoffe berücksichtigt worden. Es ergibt sich nunmehr die Frage, ob nicht auch direkte Treffervorgänge mit chemischen Mitteln zu beeinflussen sind.

Im Falle von γ -Strahlen muß daran gedacht werden, daß Strahlenschutzstoffe die Strahlungsenergie besonders leicht aufnehmen. Genauso, wie farbige Gläser die Komplementärfarbe besonders stark absorbieren und die Eigenfarbe besonders leicht durchlassen, könnte es sein, daß sich die Strahlenschutzstoffe in diesem Sinne "komplementär" zur betreffenden Strahlung verhalten. Ob mit einem solchen Strahlenschutzmechanismus gerechnet werden kann, ist allerdings vorläufig nicht zu entscheiden.

Eine weitere Möglichkeit der Beeinflussung eines direkten Treffervorganges besteht darin, daß die von dem getroffenen, zu schützenden Molekül zunächst aufgenommene Energie sofort auf ein in unmittelbarer Nachbarschaft befindliches Schutzstoffmolekül übertragen wird (16), bevor das getroffene Molekül noch weitere Reaktionen eingegangen ist. Die zugefügte Schutzsubstanz könnte dabei entweder so wirken, daß sie sich mit dem getroffenen Molekül unter Bildung eines stabilen Produktes verbindet, das seine biologische Aktivität behält, oder als Überträger das getroffene Molekül in seine ursprüngliche Form zurückverwandelt. Solche Reaktionen sind denkbar, aber bislang nicht eindeutig bewiesen.

Bei der direkten Trefferwirkung ionisierender Strahlen muß an eine Übertragung der absorbierten Strahlenenergie innerhalb des getroffenen Moleküls entlang der Kohlenstoffkette bis zu einer empfindlichen Stelle gedacht werden (5, 182). Paramagnetische Messungen von GORDY (73) zeigten, daß S-S-Brücken besonders fähig sind, die in einem Molekül absorbierte Strahlungsenergie aufzunehmen und durch Spaltung zu eliminieren. Es ist daher vorstellbar, daß S-S-Bindungen, wie sie u. U. durch Maskierung von Protein-SH-Gruppen mit Cystein-Cysteaminkörpern entstehen, einen Teil der über direkte Treffer eingestrahltten Energie abfangen.

Gewisse strahlengenetische Untersuchungen (103, 146) stellen aber die Möglichkeit der Beeinflussung direkter Treffervorgänge durch sulfhydrylhaltige Strahlenschutzstoffe in Frage.

10. "Strahlensensibilisatoren"

Von der Aufklärung des Wirkungsmechanismus von Strahlenschutzsubstanzen sind Einblicke in das Wesen der Strahlenschädigung zu erwarten. Eben solche Einblicke kann man von der Aufklärung des Wirkungsmechanismus von "Strahlensensibilisatoren" erhoffen.

Unter Strahlensensibilisatoren versteht man Stoffe, die, vor oder nach einer Bestrahlung gegeben, die Erscheinungen des "Strahlensyndroms" verstärken und zu einer Erhöhung der Strahlensterblichkeit führen.

Auf die bemerkenswerte Tatsache der strahlensensibilisierenden Wirkung einiger Vertreter der Cystein-Cysteamin-Reihe war bereits eingegangen worden.

Ausgedehnte Untersuchungen über Strahlensensibilisatoren wurden von MITCHELL (144) durchgeführt. In diesen Untersuchungen zeigte vor allem das Tetranatriumsalz des 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinondiphosphats, das Synkavit, eine bemerkenswerte strahlensensibilisierende Wirkung, wenn es vor der Bestrahlung der Versuchstiere verabreicht wurde. Anhand einer Reihe von Synkavit-Derivaten konnte gezeigt werden, daß Phosphatgruppen für eine strahlensensibilisierende Wirkung der untersuchten Hydrochinonderivate erforderlich waren. Bei der Sensibilisierung gegenüber Bestrahlung scheint die Reaktion der Verbindungen mit SH-Gruppen des Organismus eine gewisse Rolle zu spielen. Außerdem aber dürfte noch mit anderen Sensibilisierungsmechanismen zu rechnen sein, deren Wesen aber bisher noch nicht geklärt werden konnte (16).

Ausgehend von der Annahme, daß bestimmte Sulfhydrylgruppen des Organismus durch ionisierende Strahlen inaktiviert werden, untersuchten LANGENDORFF u. KOCH (117) die Frage, ob "SH-Blocker" die Strahlenschädigung durch Röntgenstrahlen verstärken. Dabei hatten Alloxan, Dithizon, α -Naphthylthioharnstoff und Natriumtetrathionat, vor der Bestrahlung gegeben, keinerlei Einfluß auf den Ablauf der Strahlenschädigung. Lediglich Monojodessigsäure wirkte stark sensibilisierend. Dieser Befund (in Verbindung mit dem früher von den Autoren erarbeiteten Hinweis auf die Spezifität strahlenschutzwirksamer SH-Verbindungen) führte LANGENDORFF u. KOCH (117) zu

der Vermutung, daß sich auch Monojodessigsäure vorzugsweise in ganz bestimmte Stoffwechselreaktionen einschalte. Daß dabei in erster Linie wiederum an den Nucleinsäurestoffwechsel gedacht werden muß, ist naheliegend, zumal sich Monojodessigsäure vorzugsweise im Zellkern anlagert. Eine Störung im Stoffwechsel der Desoxyribonucleinsäure kann mit Sicherheit zu den wesentlichsten Primärscheinungen nach Bestrahlung gerechnet werden. Die Ursache ist möglicherweise die Inaktivierung gewisser strahlenempfindlicher und für den Nucleinsäurestoffwechsel notwendiger SH-Gruppen. Eine Strahlensensibilisierung wäre dann so zu erklären, daß auch Monojodessigsäure mit diesen SH-Gruppen reagiert.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahre 1949 konnten unabhängig voneinander BACQ et al. mit NaCN und PATT et al. mit Cystein, einer SH-haltigen Aminosäure, die Sterblichkeit von Versuchstieren nach Ganzkörperbestrahlung deutlich verringern.

Unter der Vielzahl der seit dieser Zeit untersuchten Verbindungen spielt die Gruppe der SH-haltigen Strahlenschutzstoffe wegen ihrer hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit heute eine beherrschende Rolle. Zur Wirkung dieser Verbindungen läßt sich zur Zeit folgendes sagen: Sie entfalten eine der verabreichten Dosis (innerhalb bestimmter Bestrahlungsgrenzen) proportionale Schutzwirkung, wenn sie vor der Bestrahlung appliziert werden. Nach der Bestrahlung gegeben sind sie wirkungslos. Fast alle untersuchten Strahlenreaktionen des Organismus werden dabei günstig beeinflusst. Auffallend ist vor allem die raschere und intensivere Erholung vom Strahlenschaden.

Lediglich strahlengenetische Reaktionen und strahleninduzierte Tumorentstehung scheinen in vivo nicht durch chemische Strahlenschutzstoffe beeinflusst werden zu können. Offenbar überwiegen in diesen Fällen mit chemischen Mitteln wahrscheinlich unbeeinflussbare direkte Strahlenwirkungen.

Zur Erklärung des Wirkungsmechanismus SH-haltiger Strahlenschutzstoffe wurden mehrere Hypothesen aufgestellt. Keine dieser Hypothesen erklärt alle experimentellen Befunde.

Der "Anoxieeffekt" scheint im Strahlenschutzmechanismus nicht jene Rolle zu spielen, die man ihm bis vor kurzem noch beimaß. Die Tatsache, daß sich unter den Sulfhydrylverbindungen strahlenschutzunwirksame Substanzen oder gar Strahlensensibilisatoren finden, die bei gleichem Stoffwechselverhalten zum Teil ein höheres Reduktionspotential besitzen als Cystein-Cysteamin, wird bei Annahme der 'Anoxietheorie' nicht erklärt.

Es ist auch zweifelhaft, ob durch SH-haltige Schutzstoffe freie Radikale in größerem Umfang abgefangen werden können. Bestrahlungsversuche an winterschlafenden Tieren ergaben, daß Cystein-Cysteamin auch dann noch einen deutlichen Strahlenschutz entfalteten, wenn sie 21 Tage nach der Bestrahlung, kurz vor dem Aufwachen den Tieren verabreicht wurden. Bei der Reaktionsfreudigkeit der strahleninduzierten Radikale kann aber selbst im Winterschlaf 21 Tage nach der Bestrahlung nicht mehr mit dem Vorhandensein von freien Radikalen gerechnet werden. Die Applikation von Schutzstoffen zu diesem Zeitpunkt müßte also wirkungslos bleiben. Das Gegenteil war der Fall.

Die Hypothese von ELDJARN u. PIHL geht von der Annahme aus, daß SH-haltige Strahlenschutzstoffe körpereigene, strahlenempfindliche SH-Gruppen durch Bildung gemischter Disulfide vorübergehend maskieren und auf diese Weise vor der Einwirkung ionisierender Strahlen schützen. Da eine ~ Speicherung der strahlenbedingten Radikale im Winterschlaf ausgeschlossen erscheint, muß mit dem Primäreignis, also etwa der Strahlenoxydation körpereigener SH-Gruppen auch im Winterschlaf gerechnet werden. Demzufolge käme also eine Maskierung bei Verabreichung von Strahlenschutzstoffen kurz vor dem Erwachen zu spät. Im Gegenteil, es müßte mit einer Strahlensensibilisierung gerechnet werden, da durch den Maskierungseffekt zusätzlich zu den bereits strahleninaktivierten SH-Gruppen noch weitere SH-Gruppen aus dem Stoffwechselgeschehen herausgenommen werden würden.

Vor allem also die Bestrahlungsversuche bei extrem herabgesetztem Stoffwechsel legen die Vermutung nahe, daß SH-haltige Strahlenschutzstoffe das primäre Strahlenereignis nicht beeinflussen. Offenbar sind für Schutzstoffe nur solche Reaktionen zugänglich, die sich unmittelbar an das primäre Strahlenereignis anschließen.

Eine weitere Möglichkeit, Strahlenschutz herbeizuführen, besteht in der nachträglichen Reduktion strahlenoxydierter Zellbestandteile. Gewisse SH-Stoffe sensibilisieren gegenüber Bestrahlung, obwohl sie in hohem Maße reduzierende Eigenschaften besitzen. Dieser Befund spricht gegen das Vorliegen einer nachträglichen Reduktion strahlenoxydierter Verbindungen des Organismus.

Alle strahlenschutzwirksamen SH-Verbindungen entfalten eine nekrotrope Leberschutzwirkung. Dagegen sind nicht alle im Leberschutz wirksamen SH-Stoffe auch strahlenschutzwirksam. Hinsichtlich der chemischen Konstitution dieser Verbindungen bestehen gewisse Parallelen zwischen Strahlenschutz und Leberschutz. Sollte die Leber im Strahlenschutzmechanismus eine besondere Rolle spielen? Eingehende experimentelle Untersuchungen wären hier wünschenswert.

Welche Mechanismen letztlich zum Strahlenschutz führen, ist auf Grund der bislang vorliegenden Untersuchungen noch nicht endgültig zu entscheiden. Viele Strahlenschutzversuche weisen darauf hin, daß Störungen im Stoffwechsel der Desoxyribonucleinsäure mit zu den wesentlichsten unmittelbaren Folgen der Einwirkung ionisierender Strahlung gehören. Es könnte sein, daß SH-haltige Strahlenschutzstoffe in der Lage sind, hier spezifische Ersatzreaktionen einzugehen.

Der vermutliche Ort des Wirksamwerdens von strahlenschutzwirksamen SH-Verbindungen ist der Zellkern. Er scheint auch der Angriffspunkt gewisser Strahlensensibilisatoren zu sein.

Thioharnstoff nimmt im Rahmen der strahlenschutzwirksamen Sulfhydrylverbindungen eine Sonderstellung ein. Die bisher vorliegenden Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß er über Anoxie auf der Basis eines Lungenödems zum Strahlenschutz führt.

LITERATUR

1. Alexander, P. u. M. Fox: Nature (London) 170, 1022 (1952)
2. Alexander, P. u. M. Fox: J. Chem. Phys. 50, 415 (1953)
3. Alexander, P. u. M. Fox: Trans. Faraday. Soc. 50, 605 (1954)
4. Alexander, P.: Brit. J. Radiol. 26, 413 (1955)
5. Alexander, P.: Zit. n. Hagen, U. u. R. Koch:
Z. Naturforsch. 12 b, 240 (1957)
6. Alexander, P. u. D.J. Toms: Radiation Res. 9, 509 (1959)
7. Bacq, Z. M., A. Herve, J. Lecomte, P. Fischer, J. Blavier,
G. Dechamps, H. LeBihan u. P. Rayet:
Arch. internat. Physiol. 59, 442 (1951)
8. Bacq, Z. M. u. A. Herve: Nature (London) 168, 1126 (1951)
9. Bacq, Z. M. u. A. Herve: Schweiz. med. Wschr. 82, 1018 (1952)
10. Bacq, Z. M., A. Herve u. F. Scherberg:
Arch. internat. Pharmacodynamie 94, 93 (1953)
11. Bacq, Z. M.: Acta radiol. (Stockh.) 41, 59 (1954)
12. Bacq, Z. M. u. A. Herve: Strahlentherapie 95, 215 (1954)
13. Bacq, Z. M.: Acta radiol. (Stockh.) 41, 47 (1954)
14. Bacq, Z. M., P. Fischer u. M. Beaumariage:
Bull. Acad. roy. Med. Belg., Ser. 6,
19, 399 (1954)
15. Bacq, Z. M., A. Herve u. P. Fischer:
Bull. Acad. roy. Med. Belg., Ser. 6,
18, 226 (1953)
16. Bacq, Z. M. u. P. Alexander: "Grundlagen der Strahlenbiologie",
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1958
17. Baldini, G.: Radioter. Radiobiol. e Fis. med., Ser. 3,
9, 315 (1954)
18. Baldini, G.: Radioter. Radiobiol. e Fis. med., Ser. 3,
10, 3 (1955)
19. Baldini, G. u. L. Ferri: Brit. J. Radiol. 30, 95 (1957)
20. Barger, L. u. W. M. Dale: Zit. n. Bacq, Z. M. u. P. Alexander:
"Grundlagen der Strahlenbiologie",
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1958
21. Barron, E. S. G.: Advances in Enzymology 11, 201 (1951)
22. Barth, G.: Sonderband zur Strahlentherapie
32, 12 (1955)
23. Bäumer, J., D. Hofmann u. R. K. Kepp: Strahlentherapie 92, 25 (1953)

24. Bellock, S. u. A. T. Krebs: Army Med. Res. Lab. Rep. 6-24-12-06 (1943)
25. Bennesch, R. E., H. A. Lardy u. R. Bennesch:
J. biol. Chem. 216, 663 (1955)
26. Betz, E. H.: C. r. Soc. Biol. (Paris) 148, 1915 (1954)
27. Bianchi, E. u. S. Gasparini: Radiologia (Roma) 11, 1137 (1955)
28. Brauer, R. W., I. S. Krebs u. R. Pessotti: Zit. n. Gray, L. H.:
"Progress in Radiobiology; Proc. of the 4th
internat. Conf. on Radiobiology",
Oliver-Boyd, London, 1956, p. 267
29. Braun, W., G. Stille u. V. Wolff:
Arzneimittelforschung 7, 753 (1957)
- 29a Bruns, H. u. E. Noltmann: Materia Medica Nordmark IX, 49 (1952)
30. Chapman, W. H., C. R. Sipe, D. C. Eltzholz, E. P. Cronkite u. F. W. Chambers:
Radiology 55, 865 (1950)
31. Chapman, W. H. u. E. P. Cronkite:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 75, 318 (1950)
32. Charlier, R.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 86, 290 (1954)
33. Cohen, W. u. A. Cohen: Brit. J. Radiol. 32, 18 (1959)
34. Cole, L. J., M. C. Fishler u. V. P. Bond:
Proc. Nat. Acad. Sci. 39, 759 (1953)
35. Cronkite, E. P., G. Brecher u. W. H. Chapman:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 76, 396 (1951)
36. Crouch, B. G. u. R. R. Overman:
Science (Lancaster, Pa.) 125, 1092 (1957)
37. Dale, W. M.: Biochem. J. 36, 80 (1942)
38. Dale, W. M.: J. Cell. a. Comp. Physiol. 39, 39 (1952)
39. Dale, W. M.: Trans. Faraday. Soc. 50, 604 (1954)
40. Darcis, L., P. Hotterbeex u. C. Onkelinx:
Experientia (Basel) 12, 286 (1956)
41. Desai, P., Z. M. Bacq u. A. Herve:
J. belge Radiol. 36, 504 (1953)
42. Devick, F.: Brit. J. Radiol. 25, 481 (1952)
43. Devick, F. u. F. Lothe: Acta radiol. (Stockh.) 44, 243 (1955)
44. Doherty, G. D.: Fed. Proc. 11, 35 (1952)
45. Doherty, G. D. u. W. F. Burnett:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 89, 312 (1955)
46. Doherty, G. D. u. R. Shapiro: Strahlenschutzkongreß,
Burlington (Vermont), Sommer 1958
47. Dubois, K. P., G. J. Cotter u. R. F. Petersen:
Radiation Res. 2, 79 (1955)

48. Duplan, J. F. u. A. -J. Rosenberg:
C. r. Acad. Sci. (Paris) 239, 116 (1954)
49. Eger, W.:
Virchows Arch. 328, 532 (1956)
50. Eger, W.:
Arzneimittelforschung 7, 601 (1957)
51. Ehrenberg, L. u. N. Nybom: Acta agricult. Scand. 4, 396 (1954)
52. Eldjarn, L.:
Scand. J. Clin. Laborat. Invest.
6, Suppl. 13 (1954)
53. Eldjarn, L. u. A. Pihl:
"Progress in Radiobiology; Proc. of the 4th
internat. Conf. on Radiobiology",
Oliver - Boyd, London, 1956, p. 249
54. Eldjarn, L. u. A. Pihl:
J. biol. Chem. 223, 341 (1956)
55. Eldjarn, L. u. A. Pihl:
J. biol. Chem. 225, 499 (1957)
56. Eldjarn, L. u. A. Pihl:
J. biol. Chem. 227, 339 (1957)
57. Eldjarn, L. u. A. Pihl:
Strahlenschutzkongreß,
Burlington (Vermont), Sommer 1958
58. Engelhard, H., H. Bülow u. E. Cand:
Z. Naturforsch. 13b, 413 (1958)
59. Erdmann, K.:
Naturwissenschaften 40, 147 (1953)
60. Erdmann, K. u. I. Meyer: Naturwissenschaften 40, 347 (1953)
61. Fischer, M., E. P. Coulter u. M. J. Costello:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 83, 266 (1953)
62. Fischer, P.:
Arch. internat. Physiol. 62, 134 (1954)
63. Forssberg, A.:
Acta radiol. (Stockh.) 33, 296 (1950)
64. Forssberg, A.:
Acta radiol. (Stockh.) 41, 56 (1954)
65. Forssberg, A. u. N. Nybom: Physiol. Plant. 6, 78 (1953)
66. Franzen, V.:
Chem. Ber. 88, 1361 (1955)
67. Franzen, V.:
Chem. Ber. 89, 1020 (1956)
68. Gerebtzoff, M. A. u. Z. M. Bacq:
Experientia (Basel) 10, 341 (1954)
69. Gerschman, R., S. W. Nye, D. L. Gilbert, P. Dwyer u. W. O. Fenn:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 85, 75 (1954)
70. Gerschman, R., S. W. Nye, D. L. Gilbert, P. Dwyer u. W. O. Fenn:
Science (Lancaster, Pa.) 119, 623 (1954)
71. Godfroi, E. E.:
Proc. of the scd. U. N. International
Conference on the peaceful Uses of Atomic
Energy: U. N. Geneva, 1958, Vol. 23, p. 55
72. Gombert, H. J.:
D. deutsche Gesundheitswesen 10, 1687 (1956)

73. Gordy, H.: Zit. n. Pihl, A. u. L. Eldjarn:
Proc. of the scd. U.N. International Conference on the peaceful Uses of Atomic Energy:
U. N. Geneva, 1958, Vol. 23
74. Goutier, R.: Strahlenschutzkongreß,
Burlington (Vermont), Sommer 1958
75. Goutier - Pirotte, M. u. A. Thonnard:
Biochem. a. Biophysic. Acta 22, 396 (1956)
76. Gray, L.H.: "Progress in Radiobiology; Proc. of the 4th
internat. Conf. on Radiobiology",
Oliver-Boyd, London, 1956, p. 267
77. Greenstein, J.P.: J. Nat. Canc. Inst. 1, 91 (1940)
78. Gregory, J.D. u. F. Lipmann:
J. Amer. Chem. Soc. 74, 4057 (1952)
79. Gros, Ch., P. Mandel u. J. Rodesch: Zit. n. Goutier, R.:
Strahlenschutzkongreß,
Burlington (Vermont), Sommer 1958
80. Gros, Ch.-M., R. Keiling u. S. Bloch:
Strahlentherapie 109, 241 (1959)
81. Hagen, U. u. C. Blumenfeld: Z. Naturforsch. 11 b, 607 (1956)
82. Hagen, U.: Arzneimittelforschung 6, 384 (1956)
83. Hagen, U., R. Koch u. H. Langendorff:
Fortschr. Röntgenstr. 84, 604 (1956)
84. Hagen, U. u. R. Koch: Z. Naturforsch. 12 b, 240 (1957)
85. Hagen, U., H. Ernst u. H. Langendorff:
Strahlentherapie 107, 426 (1958)
86. Hagen, U. u. H. Ernst: Proc. of the scd. U. N. Internat. Conf. on
the peaceful Uses of Atomic Energy,
U. N. Geneva, Vol. 23, 1958, p. 56
87. Hagen, U., M. Langendorff u. R. Koch:
Strahlentherapie 107, 121 (1958)
88. Haley, Th.J., S. Mann u. A.H. Dowdy:
Science (Lancaster, Pa.) 114, 153 (1951)
89. Hall, B.v.: Cancer Res. 12, 787 (1953)
90. Hartweg, H.: Strahlentherapie 102, 65 u. 311 (1957)
" 100, 259 (1956)
91. Henke, H., H. Maass u. S. Schubert:
Strahlentherapie 106, 253 (1958)
92. Herve, A. u. Z. M. Bacq: J. belge Radiol. 33, 651 (1952)

93. Heyndrichx, W. u. F. Schauvliege:
Proceedings of the scd. U.N. Internat. Conference on the peaceful Uses of Atomic Energy, U.N. Geneva, Vol. 23, 1958, p. 73
94. Hofmann, D.:
Strahlentherapie 96, 396 (1955)
95. Hofmann, D., R.K. Kepp, G. Oehlert, H.W. Vasterling:
Strahlentherapie 96, 1 (1955)
96. Höhne, G., R. Jaster u. H.A. Künkel:
Klin. Wschr. 33, 907 (1955)
97. Hollaender, A. u. G.E. Stapleton:
Physiol. Rev. 33, 85 (1953)
98. Hollaender, A.:
Nucleonics 11, 18 (1953)
99. Hollaender, A. u. R.F. Kimball:
Nature (London) 177, 726 (1956)
100. Hollcroft, J., E. Lorenz, E. Miller, Ch.C. Congdon, R. Schweisthal
u. D. Uphoff:
J. Nat. Cand. Inst. 18, 615 (1957)
101. Hornykiewytsch, Th.:
Strahlentherapie 86, 175 (1952)
102. Jacobson, L.O.:
Cancer Res. 12, 315 (1952)
103. Kaplan, W.D. u. M.F. Lyon:
Science (Lancaster, Pa.) 118, 776 und 777 (1953)
104. Koch, R.:
Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 227, 239 (1955)
105. Koch, R.: In Friedrich, W. u. H. Schreiber:
"Probleme und Ergebnisse aus Biophysik und Strahlenbiologie",
Thieme-Verlag, Leipzig, 1956, S. 36 ff.
106. Koch, R.:
Fortschr. Röntgenstr. 85, 767 (1956)
107. Koch, R.:
Strahlentherapie 107, 419 (1958)
108. Koch, R.:
Strahlentherapie 106, 273 (1958)
109. Krahe, M., H.A. Künkel u. H.J. Schmermund:
Strahlentherapie 102, 288 (1957)
110. Künkel, H.A., G. Höhne u. H. Maass:
Z. Naturforsch. 12 b, 144 (1957)
111. Künkel, H.A. u. R. Heckmann:
Strahlentherapie 106, 256 (1958)
112. Künkel, H.A. u. G. Schubert: Proceedings of the scd. U.N. Internat. Conf. on the peaceful Uses of Atomic Energy, U.N. Geneva, Vol. 23, 1958, p. 55 ff.

113. Künkel, H. A.: In: "Vorträge am Gasteiner internation. Symposium 1958 über "radioaktive Isotope in Klinik und Forschung", Urban-Schwarzenberg, München-Berlin, 1958, S. 17 ff.
114. Kusin, A. M.: Sowjetwiss. - Naturwiss. Beiträge 5, 431 (1957)
115. Lambert, G., J. Maisin u. M. Mandart: C. r. Soc. Biol. (Paris) 146, 1434 (1952)
116. Langendorff, H., R. Koch u. H. Sauer: Strahlentherapie 93, 281 (1954)
117. Langendorff, H., R. Koch: Strahlentherapie 95, 535 (1954)
118. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen: Strahlentherapie 95, 238 (1954)
119. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen: Arch. int. pharmacodyn. 100, 1 (1954)
120. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen: Arch. int. pharmacodyn. 104, 57 (1954)
121. Langendorff, H. u. R. Koch: Strahlentherapie 98, 245 (1955)
122. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen: Strahlentherapie 97, 218 (1955)
123. Langendorff, H. u. R. Koch: Strahlentherapie 99, 567 (1956)
124. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen: Strahlentherapie 100, 137 (1956)
125. Langendorff, H. u. R. Koch: Naturwissenschaften 43, 524 (1956)
126. Langendorff, H., A. Catsch: Strahlentherapie 101, 536 (1956)
127. Langendorff, H., A. Catsch u. R. Koch: Strahlentherapie 102, 51 (1957)
128. Langendorff, H., U. Hagen u. H. Ernst: Strahlentherapie 107, 426 (1958)
129. Langendorff, H., U. Hagen u. H. Ernst: Strahlentherapie 107, 574 (1958)
130. Limperos, G. u. W. A. Mosher: Science (Lancaster, Pa.) 112, 86 (1950)
131. Loiseleur, J., L. Catinot u. P. Morenne: C. r. Acad. Sci. (Paris) 237, 410 (1953)
132. Lorenz, W.: Strahlentherapie 88, 190 (1952)

133. Lothe, F. u. F. Devick: Acta radiol. (Stockh.), 44, 306 (1955)
134. Maisin, J., M. Mandart, G. Lambert u. H. Maisin:
C. r. Soc. Biol. 147, 362 (1953)
135. Maisin, J., M. Mandart, G. Lambert u. H. Maisin:
Nature 171, 971 (1953)
136. Maisin, J., J. van Laucher, G. Lambert, L. Passau, M. Mandart,
A. Dunjic u. H. Maisin: Acta radiol. (Stockh.), Suppl. 116, 40 (1954)
137. Maisin, J., P. Maldague, A. Maisin u. A. Dunjic:
C. r. Soc. Biol. (Paris) 149, 1052 (1955)
138. Maisin, J., H. Maisin, A. Dunjic u. P. Maldague:
J. belge Radiol. 40, 75 (1957)
139. Mandel, P.: C. r. Acad. Sci. (Paris), 236, 2010 (1953)
140. Mayer, S.H. u. H.M. Patt:
Fed. Proc. 12, 1 u. 307 (1953)
141. McDonald, J.E.: Arch. of Ophthalm. 51, 301 (1954)
142. Mewissen, D.J. u. M. Brucer:
Nature (London) 179, 201 (1957)
143. Mikaelsen, K.: Science (Lancaster, Pa.) 116, 172 (1952)
144. Mitchell, J.S.: Experientia 5, 293 (1949) und
Brit. J. Canc. 7, 213 (1953)
145. Mole, R.H., J. St.L. Philpot u. G.R.V. Hodges:
Nature (London) 166, 515 (1950)
146. Nakao, Y., Y. Tarima u. T. Sugimura:
Radiation Res. 3, 400 (1955)
147. Neukomm, S.: Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. 10,
303 (1955)
148. Nolter, H.G. u. H. Breitner:
Strahlentherapie 109, 97 (1959)
149. Oehlert, G.: Strahlentherapie 97, 68 (1955)
150. Pany, I.: Wiener Klin. Wschr. 69, 605 (1957)
151. Passalacqua, F. u. R. Koch:
Strahlentherapie 105, 271 (1958)
152. Patt, H.M., E.B. Tyree, R.L. Straube u. D.E. Smith:
Science (Lancaster, Pa.) 110, 213 (1949)
153. Patt, H.M., D.E. Smith, E.B. Tyree u. R.L. Straube:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 73, 18 (1950)
154. Patt, H.M., E.E. Smith u. E. Jackson:
Blood 5, 758 (1950)

155. Patt, H.M. u. M.E. Blackford:
Argonne Nat. Labor. Report Nr. 4713, 48 (1951)
156. Patt, H.M., M.E. Blackford u. R.L. Straube:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 80, 92 (1952)
157. Patt, H.M., S.H. Mayer, R.L. Straube u. E.M. Jackson:
J. Cellul. a. Comp. Physiol. 42, 327 (1953)
158. Patt, H.M., J.W. Clark u. H. Vogel:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 84, 184 (1953)
159. Patt, H.M.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 649 (1955)
160. Petersen, D.F. u. K.P. Dubois:
Amer. J. Physiol. 181, 513 (1955)
161. Pihl, A. u. L. Eldjarn:
5th international Conference on Radiobiology,
Stockholm, 1956
162. Preziosi, P.:
Clinica terap. 9, 46 (1955)
163. Reinholz, E. u. K. Aurand: Strahlentherapie, 94, 646 (1954)
164. Riley, H.P.:
Genetics 42, 593 (1957)
165. Rosen, D., S. Brohult u. P. Alexander:
Arch. Biochem. a. Biophysics 70, 266 (1957)
166. Rosenthal, R.L., L. Goldschmidt u. P.J. Pickering:
Amer. J. Physiol. 166, 15 (1951)
167. Rugh, R. u. S.C. Wang: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 84, 470 (1953)
168. Rugh, R. u. H. Clupton: Radiation Res. 1, 437 (1954)
169. Rugh, R. u. J. Wolff: Radiation Res. 7, 184 (1957)
170. Salerno, P.R., E. Uyeki u. H.L. Friedell:
Radiation Res. 3, 344 (1955)
171. Schreiber, A.:
Strahlentherapie 105, 405 (1958)
172. Schryver, A.de:
Arch. internat. Physiol. 64, 599 (1956)
173. Schryver, A.de, J. DeWitte, J. Leusen u. P.M.v. Vaerenbergh:
Arch. internat. Pharmacodynamie 106, 181
(1956)
174. Schryver, A.de, S. Dannster u. J. Leusen:
Proceedings of the scd. U. N. Internat. Con-
ference on the peaceful Uses of Atomic Ener-
gy, U. N. Geneva, 1958, Vol. 23, S. 91
175. Schubert, G., H.A. Kunkel u. H. Maass:
Strahlentherapie 103, 368 (1957)
176. Seelentag, W., E. Lupp u. J. Nummerger:
Strahlentherapie 101, 11 (1956)

177. Semenov, L.F. u. E.A. Prokudina:
Med. radiol. (Moskau) 1, 4 (1956)
178. Shapiro, R., W.T. Burnett jr. u. D.G. Doherty:
Radiation Res. 7, 13 u. 22 (1957)
179. Shapiro, R.:
Strahlenschutzkongreß,
Burlington (Vermont), Sommer 1958
180. Smith, D.E., H.M. Patt, E.B. Tyree u. R.L. Straube:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 73, 198 (1950)
181. Smith, L.H.:
Strahlenschutzkongreß,
Burlington (Vermont), Sommer 1958
182. Stein, G. u. A.J. Swallow: Zit. nach Hagen, U. u. R. Koch:
Z. Naturforsch. 12 b, 240 (1957)
183. Straub, W. u. G. Krause: Graefes Arch. u. Arch. Augenheilkunde
159, 667 (1958)
184. Straube, R.L. u. H.M. Patt:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 84, 702 (1953)
185. Thomson, J.F. u. E.T. Mikuta:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 86, 487 (1954)
186. Turano, L. u. C. Biagini: Strahlentherapie 104, 169 (1957)
187. Van Bekkum, D.W. u. J. de Groot: In Gray, L.H.:
"Progress in Radiobiology; Proc. of the
4th internat. Conference on Radiobiology",
Oliver-Boyd, London, 1956
188. Wilson, C.W.:
Brit. J. Radiol. 31, 100 (1958)

Herrn Professor Dr. K. Z i p f
bin ich für die Überlassung des
Themas und
Herrn Dr. A. S c h m i d für Rat
und Unterstützung zu großem
Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 27. September 1933 als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Heinrich T e m p e l und seiner Ehefrau Lilly, geb. Sorg, in Heidelberg geboren.

Vom September 1940 bis Juli 1944 besuchte ich die Volksschule in Saarbrücken. 1946 trat ich in die "Quarta" des Friedrichs-Gymnasiums zu Herford i. Westf. ein. Vom Januar 1949 an besuchte ich das Staatliche Ludwigs-Gymnasium zu Saarbrücken, wo ich am 22. 6. 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1953/54 begann ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München das Studium der Tiermedizin und legte dort im Juli 1958 das tierärztliche Staatsexamen ab.

